

외상 환자와 비외상 환자에서 삼투압차와 에탄올 농도의 상관관계 및 추정 에탄올 농도의 정확도

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 응급의학과, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 응급의학과¹

장형우 · 심민섭 · 한상국¹ · 송형곤

— Abstract —

Correlation Between the Osmolar Gap and Serum Ethanol Level and the Accuracy of Estimated Ethanol Level in Trauma Patients and Non-Trauma Patients

Hyung Woo Chang, M.D., Min Seob Sim, M.D., Sang Kuk Han, M.D.¹, Hyoung Gon Song, M.D.

Department of Emergency Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea, Department of Emergency Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea¹

Purpose: The osmolar gap increases in proportion to the ethanol level. Some previous studies have shown that the correlation between the osmolar gap and the ethanol level is weak in trauma patient by using an indirect comparison with other patients. We conducted a direct comparison of the correlation of the osmolar gap to the ethanol level between trauma patients and non-trauma patients. We also analyzed the accuracy of the estimated ethanol level between the two groups.

Methods: The research candidates were adult patients who had visited the emergency department of our hospital from December 2003 to November 2008. By using a retrospective chart review, we classified them into three subgroups: non-trauma without shock, trauma without shock, and trauma with shock. In each group, we compared the correlation between the osmolar gap and the measured ethanol level, and we analyzed the accuracy of the estimated ethanol level by using Lin's concordance correlation coefficient.

Results: Four hundred forty-seven patients were enrolled in this study. For correlation of the osmolar gap and the measured ethanol level, Pearson's correlation coefficient was 0.916 in all patients, 0.939 in non-trauma without shock patients, 0.917 in trauma without shock patients, and 0.844 in trauma with shock patients. In the analysis of the accuracy of the estimated ethanol level by using Lin's concordance correlation coefficient, the accuracy in trauma with shock patients was lower than that in non-trauma without shock patients.

Conclusion: We found that the correlation between the osmolar gap and the measured ethanol level in the patient group with trauma was lower than it was in the patient group without trauma. Moreover trauma patients with shock had a lower accuracy of the estimated ethanol level than non-trauma patients. (J Korean Soc Traumatol 2009;22:148-153)

Key Words: Ethanol, Osmolality, Trauma, Shock

* Address for Correspondence : **Hyoung Gon Song, M.D.**

Department of Emergency Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Ilwon-Dong, Gangnam-Gu, Seoul 135-710, Korea

Tel : 82-2-3410-2053, Fax : 82-2-3410-0012, E-mail : cprking@skku.edu

접수일: 2009년 7월 22일, 심사일: 2009년 9월 5일, 수정일: 2009년 9월 25일, 승인일: 2009년 10월 20일

I. 서 론

음주 (에탄올 중독)는 응급센터의 중독 환자 중 가장 많은 부분을 차지하며,(1,2) 외상 환자의 많은 부분이 음주와 연관되어 있다.(3,4) 특히, 두경부 외상과 출혈성 쇼크 환자에 있어서, 혈중 알코올 농도가 외상의 발생률뿐만 아니라 유병률, 사망률에도 영향을 미치는 것으로 연구되어 있다.(5-7) 이러한 이유로 외상 환자에서 음주 여부를 확인하는 것이 중요하나, 음주 여부를 확인하는 것은 반복적인 문진이 필요하며,(8) 혈중 알코올 농도가 높은 외상 환자에서는 문진이 불가능하거나 신뢰도가 많이 떨어지는 것으로 보고되어 있다.(9) 따라서, 혈중 에탄올 농도를 측정하는 것이 중요하다.

혈중 에탄올 농도는 분광 분석을 이용하여 직접 측정하거나 삼투압차 (osmolar gap)를 이용하여 간접적으로 계산할 수 있는데, 분광 분석을 이용한 직접 측정법은 별도의 장비가 필요하여 많은 응급센터에서 일상적 혈액검사 (routine blood laboratory)에 포함시키지 않고 있다.

삼투압차는 측정된 삼투압 (measured osmolality)과 계산된 삼투압 (calculated osmolality)의 차이이다. 이는 혈중의 비정상적인 삼투성 물질의 농도에 비례하므로 혈중의 비정상적인 외인성 물질의 존재 여부와 대략적인 농도를 계산할 수 있다.(10,11) 에탄올의 경우 분자량이 46으로 이론적으로는 에탄올 100 mg/dL 당 삼투압이 22 mOsm/kg 씩 증가하므로 다음과 같이 구할 수 있다.

혈중 에탄올 농도(mg/dL) = 삼투압차(mOsm/kg) X (100/22) = 삼투압차(mOsm/kg) × 4.6 (12) (공식 1.)

하지만, 에탄올의 경우 그 농도와 반영되는 삼투압이 분자량에 정확하게 반비례하지 않으며,(13) 측정되지 않는 삼투활성물질(UOAA, Unmeasured Osmolar Active Agent) 때문에 삼투압차와 에탄올 농도와의 관계 공식은 다음과 같은 다양한 공식들이 알려져 있다.

$$\begin{aligned} \text{삼투압차(mOsm/kg)} &= \\ \text{혈중 에탄올 농도(mg/dL)} &/4.0+0.46 \\ \text{혈중 에탄올 농도(mg/dL)} &= \\ (\text{삼투압차}-0.46) &(\text{mOsm/kg}) \times 4.0(13) \text{ (공식 2.)} \\ \text{삼투압차(mOsm/kg)} &= \\ \text{혈중 에탄올 농도(mg/dL)} &/4.04+3.4 \\ \text{혈중 에탄올 농도(mg/dL)} &= \\ (\text{삼투압차}-3.4) &(\text{mOsm/kg}) \times 4.04(14) \text{ (공식 3.)} \\ \text{삼투압차(mOsm/kg)} &= \\ \text{혈중 에탄올 농도(mg/dL)} &/4.3+0.85 \\ \text{혈중 에탄올 농도(mg/dL)} &= \\ (\text{삼투압차}-0.85) &(\text{mOsm/kg}) \times 4.3(15) \text{ (공식 4.)} \end{aligned}$$

외상 환자에 있어 혈중 에탄올 농도와 삼투압차의 관계는 다발성 외상 환자와(16) 두부 손상 환자(7)에서 연구되어 있는데, 그 상관관계가 낮다고 보고되었다. 하지만, 이 연구들은 비외상 환자와 직접적인 비교를 시행한 연구는 아니다. 이에 저자들은 외상 환자와 비외상 환자에 있어 삼투압차와 혈중 에탄올 농도의 상관관계의 차이 및 삼투압차를 이용한 혈중 에탄올 추정 값의 정확도를 비교 연구하였다. 또한, 외상환자에 있어 에탄올을 보정한 삼투압차와 외상의 중증도와 혈중 젖산 (lactic acid)의 상관관계를 연구하였다.

II. 대상 및 방법

2003년 12월 1일부터 2008년 11월 31일까지 본원 응급센터에 내원한 16세 이상의 성인 환자에서 내원 3시간 이내 혈중 에탄올 농도와 삼투질 농도, 나트륨(sodium), 혈액 요소 질소(BUN, Blood Urea Nitrogen) 및 포도당(glucose)을 동시에 측정한 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자의 차트를 분석하여 에탄올 이외의 음독이 의심된 경우, 만성 간 질환 환자, 만성 신부전 환자, 케톤성 산혈증 환자, 나트륨 농도가 120 mmol/L 이하인 환자, 혈액 채취와 검사 보고가 3시간 이상 차이를 보이는 경우를 제외하였다. 검사 결과가 본원의 혈중 에탄올 농도의 측정 최저치인 10 mg/dL 이하의 경우도 제외하였다.

후향적 차트 분석을 통해 환자를 쇼크가 없는 비외상 환자, 쇼크가 있는 비외상 환자, 쇼크가 없는 외상 환자, 쇼크가 있는 외상 환자로 분류하였다. 쇼크는 내원부터 혈액 채취까지의 시간 중 환자의 수축기 혈압이 90 mmHg 이하이거나 평균혈압이 65 mmHg 이하인 경우가 한번이라도 있었던 경우로 정의하였다. 또한, 외상환자에 있어서는 외상의 중증도를 구하기 위해 응급실 내원 당시의 RTS (Revised Trauma Score)를 사용하였다.(17) RTS 점수는 12점 만점으로 점수가 낮을수록 중증의 외상이다. 본 연구는 본원 임상윤리위원회의 심사를 통과하였다.

모든 환자의 나트륨, 혈액 요소 질소, 포도당을 이용하여 다음의 공식으로 계산된 삼투압을 구하였다.

$$\text{계산된 삼투압(Calculated osmolality) mOsm/kg} = 2 \times \text{나트륨(mmol/l)} + \text{포도당(mg/dL)} / 18 + \text{혈액 요소 질소(mg/dL)} / 2.8(18,19) \text{ (공식 5.)}$$

측정된 삼투압과 계산된 삼투압을 이용하여 삼투압차를 구하였고, 삼투압차와 공식 1,2,3,4 를 이용하여 각각 공식에 따른 혈중 에탄올 농도를 계산하였다. 환자 그룹별로 삼투압차와 실제 측정된 에탄올 농도의 상관관계를 비교하였고, 추정된 에탄올 농도와 측정된 에탄올 농도의 정확성을 Lin 의 일치연관계수(Lin's Concordance correlation coefficient) (20,21)를 이용하여 분석하였다. 외상환자에 있

어 삼투압차와 RTS 점수와 혈중 젖산의 상관관계는 에탄올 농도를 보정한 선형회귀분석(Linear regression)을 이용하여 분석하였다.

연구 대상이 포함된 당시, 본원에서는 나트륨, 포도당, 혈액 요소 질소는 Unicel DxC 800(Beckman Coulter, USA), 삼투질 농도는 Advanced osmometer, model 2020(Advanced Instruments, MA, USA), 혈중 에탄올 농도는 Cobas integra 800 biochemical analyzer(Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)로 측정하였다.

통계적 계산을 위해 STATA 10.1(Stata Corp., USA)을 이용하였다. 결과는 '평균±표준편차' 나 '95% 신뢰구간'

(95% of confidence interval)으로 표현하였다.

III. 결 과

1. 대상군의 일반적 특성

447명의 환자가 대상군에 포함되었다. 447명 중 쇼크가 있는 비외상 환자는 5명으로 대상군 수가 적어 분석에서는 제외시켰다. 결과적으로 442명의 환자가 226명은 쇼크가 없는 비외상 환자, 155명은 쇼크가 없는 외상 환자, 61명은 쇼크가 있는 외상 환자로 분류되었다. 각각 환자 군

Table 1. The demographic and laboratory data of the subjects' group

	Non-Trauma without shock (N=226)	Trauma without shock (N=155)	Trauma with shock (N=61)	Total (N=442)
Gender,male (%)	121 (53.5)	129 (83.2)	44 (72.1)	294 (66.5)
Age (year)	42.1±15.8	39.3±13.1	45.2±15.2	42.0±14.9
Sodium (mmol/l)	141.3±3.4	141.5±3.0	139.9±4.8	141.2±3.5
Glucose (mg/dL)	132.5±47.6	138.7±48.4	155.8±71.2	137.9±52.2
BUN* (mg/dL)	11.4±3.8	12.3±3.9	15.4±9.8	12.3±5.4
Lactate (mmol/L)†	2.86±1.06	2.50±0.67	6.92±5.72	4.98±4.68
Calculated osmolality (mOsm/kg)†	294.1±7.1	295.2±6.4	294.1±10.1	294.5±7.4
Measured osmolality (mOsm/kg)	343.3±24.1	344.6±24.6	339.6±24.7	343.2±24.3
Measured ethanol level (mg/dL)	170.3±90.2	214.5±88.8	181.9±103.4	187.4±93.6

* BUN: Blood Urea Nitrogen

† Calculated by the equation; Osmolality = 2Na + Glu/18 + BUN/2.8

† Lactate was measured in 62 subjects. The numbers of subjects were 22 of Non-trauma without shock group, 7 of trauma without shock and 33 of trauma with shock, respectively.

Table 2. The accuracy between calculated and measured ethanol on the each group

	Non-Trauma without shock (N=226)	Trauma without shock (N=155)	Trauma with shock (N=61)
Equation 1*			
Calculated Ethanol Level (mg/dL)	202.9±102.8	255.2±106.0	224.4±126.5
CCC (95% CI)†	0.878 (0.849~0.907)	0.831 (0.787~0.876)	0.774 (0.667~0.872)
Equation 2‡			
Calculated Ethanol Level (mg/dL)	174.6±89.4	220.0±92.1	193.2±110.0
CCC (95% CI)	0.935 (0.918~0.952)	0.915 (0.889~0.941)	0.838 (0.762~0.914)
Equation 3§			
Calculated Ethanol Level (mg/dL)	164.5±90.3	210.4±93.1	183.3±111.1
CCC (95% CI)	0.934 (0.917~0.951)	0.916 (0.890~0.941)	0.842 (0.768~0.916)
Equation 4			
Calculated Ethanol Level (mg/dL)	186.0±96.1	234.9±99.1	206.1±118.3
CCC (95% CI)	0.921 (0.901~0.941)	0.891 (0.858~0.924)	0.817 (0.733~0.901)

* Equation 1: Ethanol level (mg/dL) = (Osmolar gap) (mOsm/kg) × 4.6

† CCC (95% CI): Lin's Concordance correlation coefficient (95% of confidence interval)

‡ Equation 2: Ethanol level (mg/dL) = (Osmolar gap-0.46) (mOsm/kg) × 4.0

§ Equation 3: Ethanol level (mg/dL) = (Osmolar gap-3.4) (mOsm/kg) × 4.04

|| Equation 4: Ethanol level (mg/dL) = (Osmolar gap-0.85) (mOsm/kg) × 4.3

의 일반적 특성 및 혈액 검사 결과는 Table 1과 같다.

2. 삼투압차와 혈중 에탄올 농도의 상관관계

삼투압차와 혈중 에탄올 농도의 피어슨 상관계수는 모든 대상군에서 0.916 이었고, 쇼크가 없는 비외상 환자에서 0.939, 쇼크가 없는 외상 환자에서 0.917, 쇼크가 있는 외상 환자에서 0.844 이었다(Fig. 1).

3. 삼투압차를 이용하여 추정한 에탄올 농도와 측정된 에탄올 농도의 정확성

4가지 공식을 이용해서 추정한 에탄올 농도와 측정된 에탄올 농도의 정확성 비교는 Table 2와 같다. 모든 공식에서 쇼크가 없는 비외상 환자에 비해 쇼크가 있는 외상 환자에서 추정한 에탄올 농도의 정확도가 떨어졌으며, 공식 1.을 제외한 나머지 공식에서 두 군간의 정확도 차이가 95% 신뢰구간에서 통계적 유의성이 있었다.

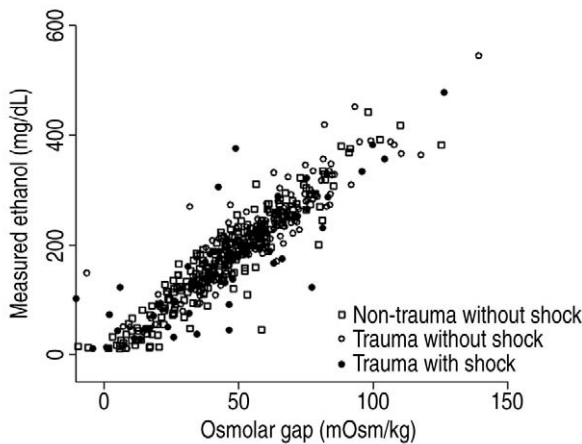


Fig. 1. The correlation of osmolar gap and ethanol level on the each group

4. 외상환자에 있어 삼투압차와 RTS 점수와 젖산 농도의 상관관계

외상환자에 있어 삼투압차와 RTS 점수는 음의 상관관계로 RTS 점수가 낮을수록 즉, 외상의 중증도가 높을수록 삼투압차가 증가하는 경향을 보였다. 또한, 삼투압차와 젖산 농도는 양의 상관관계를 보였다. 하지만, RTS 점수와 젖산 농도를 각각 보정한 경우 젖산 농도만이 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다(Table 3).

IV. 고 찰

추정 에탄올 농도를 계산하는 공식이 다양한 이유는 다음과 같다. 첫째, 삼투압차를 계산하는 방법이 다양하기 때문이다. 삼투압차는 측정된 삼투압과 계산된 삼투압의 차이이다. 삼투압을 계산하는 방법은 혈장 내 각각의 삼투성 물질의 농도에 따른 삼투압의 합으로 구할 수 있다. 이때, 계산에 포함시키는 삼투성 물질에 따라 다양한 공식이 만들어진다.(18) 또한, 혈장의 93% 만이 수분이므로, 삼투압 계산시에 0.93 이라는 상수를 곱해야 한다는 주장도 있

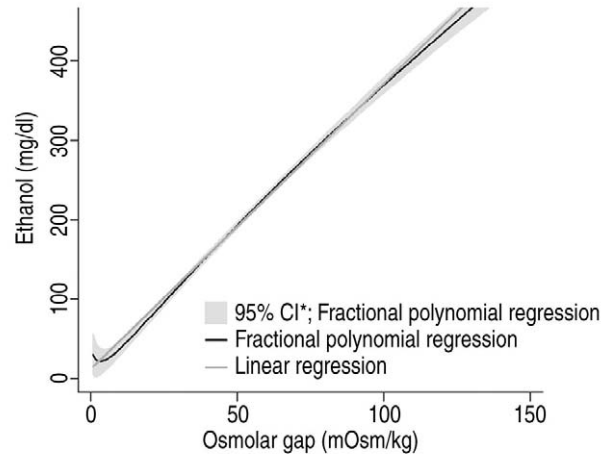


Fig. 2. The fractional polynomial regression and linear regression between osmolar gap and ethanol level
* 95% CI: 95% of confidence interval

Table 3. The linear regression of the RTS* score, lactate level and osmolar gap adjusted by ethanol level

	Coefficient (95% CI [†])	P value
RTS* score	-2.15 (-3.79~-0.30)	0.02
Lactate	1.74 (1.25~2.17)	<0.001
RTS* score adjusted by lactate level	0.37 (-2.92~3.68)	0.81
Lactate adjusted by RTS* score	1.70 (1.09~2.31)	<0.001

* RTS score: Revised Trauma Score

† 95% CI: 95% of confidence interval

다.(13) 본 연구에서는 가장 단순한 공식을 사용하였는데 (공식 5), 이 공식은 단순하며 다른 복잡한 공식에 비해 그 정확도가 높다고 이전 연구에서 증명되었다.(18,19)

둘째, 측정되지 않은 삼투활성물질 때문이다. 혈장 내에는 젖산, 아미노산 등의 삼투활성물질이 존재하므로, 일반적으로 측정된 삼투압은 계산된 삼투압에 비해 높으며, 에탄올 농도를 추정하기 위해서는 측정되지 않은 삼투활성물질의 부분을 상수화시켜 삼투압차에서 제외시켜야 한다.(13) 이 삼투활성물질에 의한 상수 값은 연구에 따라 -2.7 에서 24.9 까지 다양하게 나타나는데, 삼투활성물질이 환자의 상태에 따라 달라지므로 연구에 사용한 대상군 차이에 의한 것으로 사료된다.(13-15,22,23)

셋째, 에탄올의 경우 그 농도와 반영되는 삼투압이 분자량에 정확하게 반비례하지 않기 때문이다.(13) 또한, 이론적으로는 에탄올 농도가 높아질수록 그 대사산물이 증가하여 에탄올 농도에 비해 반영되는 삼투압이 커질 수 있다. 즉, 삼투압차와 에탄올 농도가 일치함을 이루지 않는다는 것이다. 하지만, 현재까지의 연구에서 삼투압차와 에탄올 농도의 피어슨 상관계수가 매우 높아 이러한 이론은 부정되어 왔다.(13,15) 본 연구에서는 피어슨 상관계수가 전체 환자에서 0.916 으로 타 연구에 비해 낮았고, 분획다항 회귀분석 (Fractional polynomial regression)에서 에탄올 농도가 높을수록 반영되는 삼투압차가 높게 나타났으나 선형 회귀분석 (Linear regression)과의 비교에서 통계적 유의성이 없어 추정 에탄올 농도를 계산하는데 일차 함수를 이용한 공식을 사용하는 것에 문제는 없을 것이다(Fig. 2).

본 연구에서는 추정 에탄올 농도를 계산하기 위해 4가지 공식을 사용하였는데, 쇼크가 없는 비외상 환자에서 공식 1.을 제외한 공식들에서 0.9 이상의 높은 일치연관계수를 나타냈다. 공식 1.의 경우 측정되지 않은 삼투활성물질에 대한 고려가 없는 공식이므로 삼투압차가 높아지고 이에 따라 추정 에탄올 농도가 높게 계산된 것이 이러한 결과의 원인으로 생각된다.

쇼크가 없는 외상 환자나 쇼크가 있는 외상 환자에서는 쇼크가 없는 비외상 환자에 비해 삼투압차와 혈중 에탄올 농도의 피어슨 상관계수가 낮았다. 또한, 추정 에탄올 농도의 정확도에서 공식 1.을 제외한 세가지 공식의 결과는 쇼크가 없는 비외상 환자에 비해 쇼크가 있는 외상 환자의 정확도가 통계적으로 낮았다. 이러한 결과는 외상 환자와 쇼크 환자에서 측정되지 않은 삼투성 물질의 증가가 그 원인으로 생각할 수 있다. 외상 환자의 경우 손상에 의해 파괴된 조직에서 유리된 삼투성 물질이 혈장 내에 증가할 수 있을 것이다. 쇼크가 동반된 외상 환자의 경우 혈액순환 장애와 산소 공급 부족으로 젖산이 생성되며,(24,25) 세포막 투과성의 변화에 의해 세포내의 용질의 이동으로 삼투성 물질이 증가되어, 삼투압차가 증가할 수 있을 것이

다.(26) 또한, 쇼크에 연관된 간기능, 신기능 장애가 삼투성 물질의 증가에 기여했을 수 있을 것이다.(27,28) 결과적으로 삼투성 물질의 증가는 삼투압차를 증가시키고, 추정 에탄올 농도를 높이는 방향의 오류로 작용했을 것이다. 이러한 환자에서 에탄올 농도에 의해 반영되는 삼투압의 정도가 달라진다는 가정을 할 수 있으나, 이러한 가정을 설명하기 위해서는 새로운 기전의 가설과 증명이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 후향적 연구이기 때문에 에탄올 농도와 삼투압을 동시에 측정할 수 없었던 환자를 대상으로 하여 연속적인 모든 환자를 분석하지 못하였다. 이러한 점은 에탄올 중독의 증상이 비교적 적은 낮은 에탄올 농도의 환자를 대상에 포함시키지 않는 선택 오류로 작용할 수 있을 것이다. 하지만, 본 연구에서의 평균 에탄올 농도가 187.4 mg/dL로 다른 전향적 연구들과 유사하며(13,15), 에탄올 농도 분포가 비교적 균일 하였다.

둘째, 삼투압차를 유발하는 고지혈증과 고단백혈증 환자를 제외시키지 못하였다. 고지혈증, 고단백혈증은 혈중 나트륨 수치를 낮게 측정되게 하는 가성 저나트륨혈증을 유발하여 삼투압차를 발생하게 한다.(29) 응급센터 기본 검사로 단백질이나 지방 분석을 실시하는 경우가 드물어 이러한 환자를 정확하게 제외시키지 못했다.

셋째, 쇼크가 있는 비외상 환자의 수가 적어 분석에 포함시키지 못했다. 쇼크가 있는 비외상 환자의 분석이 가능했다면, 외상과 쇼크가 삼투압차와 에탄올 농도의 상관관계에 미치는 영향을 각각 개별적으로 분석할 수 있었을 것이다.

V. 결 론

저자들은 쇼크가 없는 비외상 환자, 쇼크가 없는 외상 환자 및 쇼크가 있는 외상 환자에서 삼투압차와 에탄올 농도의 상관관계 및 추정된 에탄올 농도의 정확도를 비교 분석하였다. 쇼크가 없는 비외상 환자에 비해 외상 환자에서 삼투압차와 에탄올 농도의 상관관계가 낮았으며, 비외상 환자에 비해 쇼크가 있는 외상 환자에서 추정된 에탄올 농도의 정확도가 낮았다.

REFERENCES

- 1) Etherington JM. Emergency management of acute alcohol problems. Part 1: Uncomplicated withdrawal. *Can Fam Physician* 1996;42:2186-90.
- 2) Pletcher MJ, Maselli J, Gonzales R. Uncomplicated alcohol intoxication in the emergency department: an analysis of the National Hospital Ambulatory Medical Care Survey. *Am J Med* 2004;117:863-7.

- 3) Maier RV. Ethanol abuse and the trauma patient. *Surg Infect (Larchmt)* 2001;2:133-41: discussion 41-4.
- 4) Cherpitel CJ, Bond J, Ye Y, Borges G, MacDonald S, Stockwell T, et al. Alcohol-related injury in the ER: a cross-national meta-analysis from the Emergency Room Collaborative Alcohol Analysis Project (ERCAAP). *J Stud Alcohol* 2003;64:641-9.
- 5) Zink BJ, Stern SA, McBeth BD, Wang X, Mertz M. Effects of ethanol on limited resuscitation in a model of traumatic brain injury and hemorrhagic shock. *J Neurosurg* 2006;105:884-93.
- 6) Lee K. Trend of alcohol involvement in maxillofacial trauma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:e9-13.
- 7) Shandro JR, Rivara FP, Wang J, Jurkovich GJ, Nathens AB, MacKenzie EJ. Alcohol and risk of mortality in patients with traumatic brain injury. *J Trauma* 2009;66:1584-90.
- 8) Sayette MA, Martin CS, Perrott MA. Effects of assessment frequency on subjective intoxication ratings after alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:844-6.
- 9) Cherpitel CJ, Ye Y, Bond J, Borges G, Macdonald S, Stockwell T, et al. Validity of self-reported drinking before injury compared with a physiological measure: cross-national analysis of emergency-department data from 16 countries. *J Stud Alcohol Drugs* 2007;68:296-302.
- 10) Pursell RA, Lynd LD, Koga Y. The use of the osmole gap as a screening test for the presence of exogenous substances. *Toxicol Rev* 2004;23:189-202.
- 11) Lynd LD, Richardson KJ, Pursell RA, Abu-Laban RB, Brubacher JR, Lepik KJ, et al. An evaluation of the osmole gap as a screening test for toxic alcohol poisoning. *BMC Emerg Med* 2008;8:5.
- 12) Li G, Keyl PM, Rothman R, Chanmugam A, Kelen GD. Epidemiology of alcohol-related emergency department visits. *Acad Emerg Med* 1998;5:788-95.
- 13) Pursell RA, Pudek M, Brubacher J, Abu-Laban RB. Derivation and validation of a formula to calculate the contribution of ethanol to the osmolal gap. *Ann Emerg Med* 2001;38:653-9.
- 14) Galvan LA, Watts MT. Generation of an osmolality gap-ethanol nomogram from routine laboratory data. *Ann Emerg Med* 1992;21:1343-8.
- 15) Osterloh JD, Kelly TJ, Khayam-Bashi H, Romeo R. Discrepancies in osmolal gaps and calculated alcohol concentrations. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:637-41.
- 16) Britten JS, Myers RA, Benner C, Carson S, Cowley RA. Blood ethanol and serum osmolality in the trauma patient. *Am Surg* 1982;48:451-5.
- 17) Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, Gann DS, Gennarelli TA, Flanagan ME. A revision of the Trauma Score. *J Trauma* 1989;29:623-9.
- 18) Rasouli M, Kalantari KR. Comparison of methods for calculating serum osmolality: multivariate linear regression analysis. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:635-40.
- 19) Worthley LI, Guerin M, Pain RW. For calculating osmolality, the simplest formula is the best. *Anaesth Intensive Care* 1987;15:199-202.
- 20) Lin L, Torbeck LD. Coefficient of accuracy and concordance correlation coefficient: new statistics for methods comparison. *PDA J Pharm Sci Technol* 1998;52:55-9.
- 21) Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 1989;45:255-68.
- 22) Hoffman RS, Smilkstein MJ, Howland MA, Goldfrank LR. Osmol gaps revisited: normal values and limitations. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:81-93.
- 23) Pappas AA, Gadsden RH, Sr., Taylor EH. Serum osmolality in acute intoxication: a prospective clinical study. *Am J Clin Pathol* 1985;84:74-9.
- 24) Broder G, Weil MH. Excess Lactate: An Index of Reversibility of Shock in Human Patients. *Science* 1964;143:1457-9.
- 25) Peretz DI, Scott HM, Duff J, Dossetor JB, MacLean LD, McGregor M. The significance of lacticacidemia in the shock syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1965;119:1133-41.
- 26) Singh CM, Flear CT. Experimental haemorrhagic and endotoxic shock in dogs: evidence for imbalance in exchanges of water and solutes across cell membrane. *Br J Surg* 1969;56:703.
- 27) Sklar AH, Linas SL. The osmolal gap in renal failure. *Ann Intern Med* 1983;98:481-2.
- 28) Inaba H, Hirasawa H, Mizuguchi T. Serum osmolality gap in postoperative patients in intensive care. *Lancet* 1987;1:1331-5.
- 29) Millionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002;166:1056-62.