

Moderat alkoholforbrug og nedsat risiko for iskæmisk hjertesygdom

Årsagssammenhæng eller sammentræf af tilfældigheder?

OVERSIGTSARTIKEL

Erik Skovenborg

Resumé

En negativ association mellem let til moderat indtagelse af alkohol og risiko for iskæmisk hjertesygdom er påvist i en række økologiske, case-kontrol- og kohorteundersøgelser. Resultaterne giver holdpunkter for en reduktion af risikoen for iskæmisk hjertesygdom på 40-60% ved et let til moderat forbrug af alkohol, svarende til 1-2 genstande per dag for kvinder og 1-3 genstande per dag for mænd. Fundene i de epidemiologiske undersøgelser er konsistente, og en mulig kausal relation støttes af flere plausible biologiske mekanismer: Alkohol øger mængden af høj densitets lipoprotein-kolesterol, mindsker trombocyttaggregationen og øger blodets fibrinolytiske aktivitet. De epidemiologiske undersøgelser bekræfter den kendte risiko for helbredsskader ved et alkoholforbrug over de nævnte grænser, resulterende i en u-formet relation mellem alkohol og totalmortalitet. □

I de tidlige udgaver af sin legendariske lærebog »Principles and Practice of Medicine« slog *William Osler* (1849-1919) fast, at aterosklerose optræder hos tilbederne af *Venus* (syfilis), *Bacchus* (alkohol), *Mars* (soldaterlivet) og *Vulcan* (stress). Et umådeholdent forbrug af alkohol blev før århundredskiftet anset for en væsentlig årsag til udviklingen af aterosklerose, men *Cabot* fandt i 1904 kun objektive tegn på åreforkalkning hos 6% af en gruppe alkoholister under 50 år (1). Ved en forsikringsmatematisk analyse af sagsakter på en homogen gruppe af godt 5.000 arbejdere fra Baltimore kunne *Pearl* i 1926 fastslå, at personer med daglig, moderat indtagelse af alkohol havde udsigt til et længere liv end de totalt afholdende (2). *Pearl's* resultater gik stort set i glemmebogen, men den tiltagende incidens af iskæmisk hjertesygdom (IHS) i de vestlige lande gennem 1950'erne og 1960'erne og undersøgelser som *St. Leger et al's* økologiske studie fra 1979, hvis principielle fund var en stærk og specifik negativ association mellem død af IHS og forbrug af vin, bidrog til at sætte skub i udforskningen af sammenhængen mellem moderat alkoholindtagelse og IHS (3). Resultatet er en omfattende mængde aktuel litteratur, og i det følgende skal der gives en dansk oversigt over emnet med følgende opdeling af litteraturen:

- 1) Autopsiundersøgelser.
- 2) Økologiske studier.
- 3) Kliniske observationsstudier.
- 4) Analytisk-epidemiologiske arbejder:
 - a) case-kontrol-undersøgelser,
 - b) kohorteundersøgelser.

- 5) Biologisk plausible mekanismer:
 - a) alkohol og høj densitets lipoprotein (HDL)-kolesterol,
 - b) alkohol og lav densitets lipoprotein (LDL)-kolesterol,
 - c) alkohol og blodtryk,
 - d) alkohol og trombose,
 - e) alkohol og insulin.

Autopsiundersøgelser

Ved gennemgang sektionerapporterne på 95 patienter under 50 år med aterosklerose fandt *Cabot* kun oplysninger om et umådeholdent alkoholforbrug hos 21% (1), men nyere autopsiundersøgelser har vist modstridende resultater. En undersøgelse af koronararterne ved 281 autopsier, udført under tiårsopfølgning af den japanske Hisayama-kohorte, viste en negativ korrelation mellem alkoholindtagelse og koronarstenoseindeks (4). En autopsirapport fra Honolulu Heart-undersøgelsen viste ingen signifikant relation mellem koronarstenose og forbrug af alkohol, men påviste en væsentligt lavere alkoholindtagelse hos de mænd, der var døde af et akut myokardieinfarkt (AMI) (5).

Økologiske studier

St. Leger et al fandt efter kontrol for rygning og kostens fedtindhold en stærkt negativ korrelation mellem forbruget af vin og død af IHS i 18 lande fra den vestlige verden (Fig. 1) (3). En undersøgelse af forbruget af alkohol og af

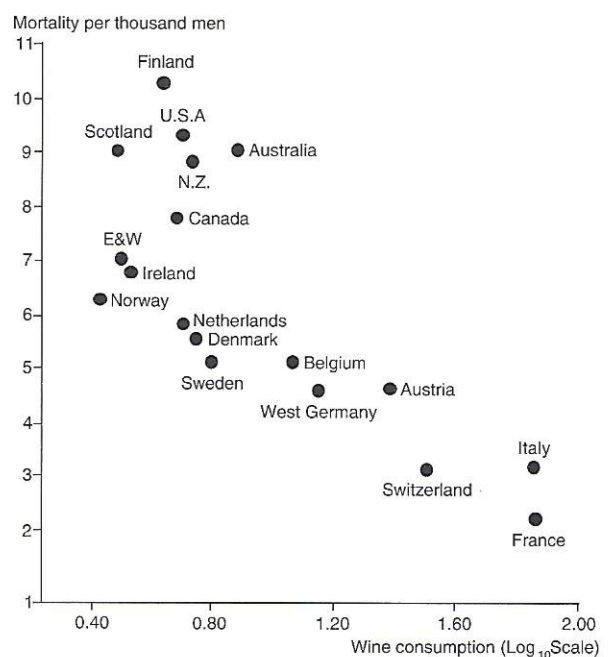


Fig. 1. Relationship between ischaemic heart disease mortality rate in men aged 55-64 years and wine consumption. Reproduced with permission from the authors (3).

mættet og flerumættet fedt fra de samme lande samt Japan sat i relation til død af IHS viste følgende korrelationskoefficienter: mættet fedt, $r = 0,71$; flerumættet fedt, $r = -0,34$; alkoholforbrug, $r = -0,58$ (6). Korrelationen mellem mortalitet, beregnet ud fra indtagelse af mættet og flerumættet fedt, og den observerede mortalitet havde styrken $r = 0,79$. Hvis man føjer det totale alkoholforbrug til formlen, stiger dens evne til at forudsige det enkelte lands mortalitet af IHS ($r = 0,92$), og det til trods for manglende korrektion for risikofaktorer som tobaksrygning, hypertension, overvægt og motion.

I økologiske studier sammenligner man befolkninger og opererer med et gennemsnitligt alkoholforbrug ved at dividere antallet af potentielle brugere op i den mængde alkohol, der er til rådighed. Resultaterne kan derfor ikke overføres til enkeltpersoner. Forskelle i kvaliteten af de enkelte landes dødsattester udgør en risiko for fejl i klassifikationen af IHS-død, og manglende kontrol for konfoundere som kostvaner, motion, uddannelsesniveau o.l. gør det vanskeligt at drage nogen slutning om årsagsammenhæng.

Kliniske observationsstudier

En undersøgelse af 2.989 mænd, der fik foretaget koronararteriografi (KAG) på grund af anginøse smerter, viste en dosisrelateret negativ sammenhæng mellem alkohol og koronarstenose hos både rygere og ikkerygere (7). I et KAG-studie fra Japan, der har verdens laveste prævalens af IHS, opdelt 212 mænd i fire strata efter forbrug af antal ml alkohol/uge (8). Efter kontrol for alder, total-kolesterol, HDL-kolesterol (HDL-K), triglycerid, tobaksrygning og hypertension fandtes mindst udtalt koronarstenose ved moderat alkoholindtagelse (100-300 ml alkohol/uge). Trods eksklusion af patienter, som en tidligere IHS-diagnose kunne have fået til at ændre drikkevaner, baserer begge undersøgelser sig på selekterede grupper med risiko for selektionsbias og problemer med at overføre resultaterne til den normale fritlevende befolkning.

Case-kontrol-undersøgelser

En lang række case-kontrol-undersøgelser viser stort set samstemmende en negativ association mellem moderat alkoholindtagelse og IHS. Her er udvalgt fire veldefinerede studier af nyere dato: en hospitalsbaseret fra staten Washington med 152 cases (mænd + kvinder) (9), en undersøgelse fra norditalienske hospitaler med 287 kvindelige cases (10), en undersøgelse med udgangspunkt i en fjerdedel af New Zealands befolkning med 102 kvindelige og 355 mandlige cases (11) og endelig en stor kohorteundersøgelse af amerikanske mænd med en intern case-kontrol af alle 18.771 kardiovaskulære dødsfald (12). Som slutmålepunkter er anvendt hjertestop (9), AMI (10, 11) og død af IHS (11, 12). Resultaterne er beregnet som relativ risiko (RR) for AMI/død af IHS for en moderat alkoholbruger (1-2 genstande/dag for kvinder, 2-4 genstande/dag for mænd) sammenlignet med en ikkebruger med en defineret risiko på 1,0. Statistisk signifikans er bedømt ved 95% sikkerhedsgrænser (SG). Hvis denne ikke holder værdien 1,0, er RR signifikant på 5% niveau (Fig. 2).

Cases med oplysninger om tidligere diagnosticeret hjertesygdom eller andre kroniske sygdomme er ekskluderet, og data er justeret for konfoundere som alder, køn, tobaksrygning og hypertension. To undersøgelser er desuden ju-

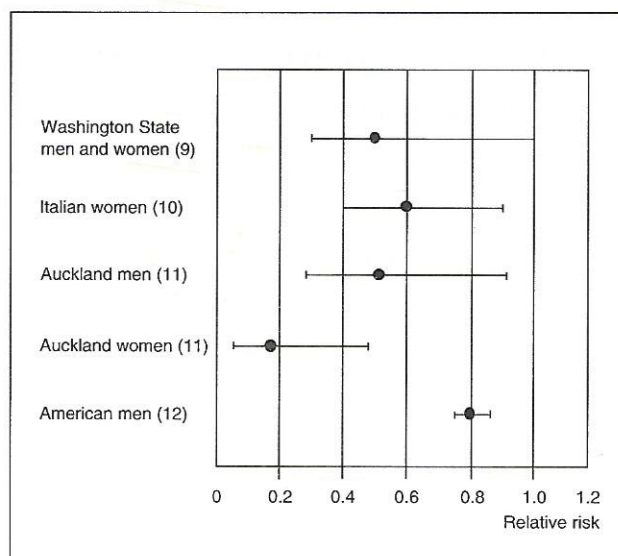


Fig. 2. Relative risk with 95% confidence interval of ischaemic heart disease in moderate drinkers compared with non-drinkers in case-control studies.

steret for motion (9, 11) og to for uddannelsesniveau (11, 12). Der kan efter justeringen fortsat være faktorer, som adskiller cases fra kontrollerne på en ukendt måde (»residual confounding«). De hospitalsbaserede undersøgelser er ret udsat for skævhed i udvælgelsen af cases og kontroller (selektionsbias), hvilket de store populationsbaserede undersøgelser bedre kan undgå. Formålet med undersøgelserne var ikke kendt af patienter og pårørende, for at man kunne undgå en farvning af deres svar om alkoholindtagelse (informationsbias). Fejl i angivelsen af alkoholforbruget kan aldrig helt undgås (misklassifikationsbias), men i den New Zealandske undersøgelse er oplysningerne kontrolleret hos flere kilder, hvor dette var muligt, og en bestemmelse af HDL-K viste som ventet en positiv og lineær sammenhæng med det oplyste forbrug af alkohol (11).

Kohorteundersøgelser

Den analytiske epidemiologiske skarpeste våben, kohorteundersøgelsen, er brugt flittigt som instrument til at undersøge associationen mellem alkohol og IHS. De 36 kohorteundersøgelser, der foreløbig er rapporteret i litteraturen, når med enkelte undtagelser frem til et samstemmende resultat: risikoen for IHS er mindst ved et moderat alkoholforbrug. Her er udvalgt 11 af de bedst designede og bedst kontrollerede undersøgelser (5, 12-21), der med kohortestørrelser fra 1.341 (15) til 276.802 personer (12) har fulgt i alt 570.635 personer i 2-19 år. Som slutmålepunkter er anvendt IHS (ikkeletal AMI/kardiovaskulær død) og totalmortalitet. Resultaterne er beregnet som RR for IHS med 95% SG efter samme principper som beskrevet tidligere (Fig. 3).

Den u-formede kurve

Marmot et al beskrev som de første sammenhængen mellem alkohol og totalmortalitet som en u-formet kurve (13). Det venstre ben i kurvens u er et resultat af højere kardiovaskulær mortalitet blandt ikkebrugere, og det højre ben i u'et skyldes en højere ikkekardiovaskulær mortalitet blandt

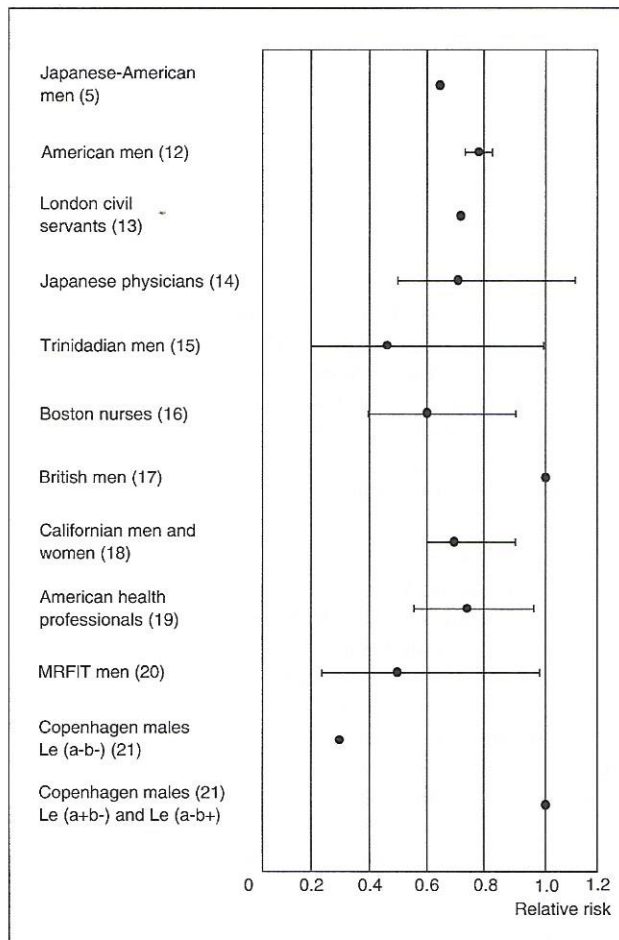


Fig. 3. Relative risk with 95% confidence interval (where available) of ischaemic heart disease in moderate drinkers compared with non-drinkers in cohort studies.

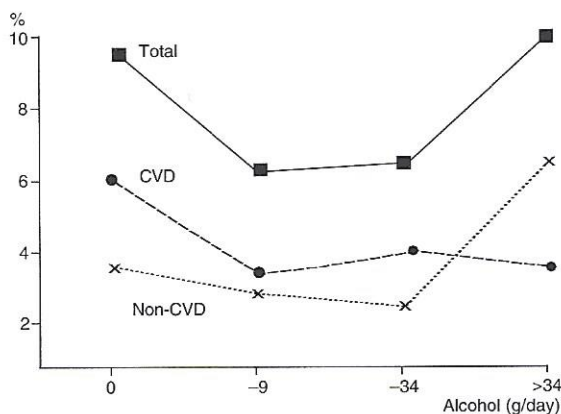


Fig. 4. Ten year mortality (age-adjusted%) all causes, cardiovascular (CVD) and non-cardiovascular (non CVD) causes according to daily alcohol consumption. Reproduced with permission from the authors (13).

storforbrugere af alkohol (Fig. 4). Den u-formede relation mellem alkohol og totalmortalitet findes i alle de refererede kohortestudier med kurvens nadir ved 1-3 genstande per dag. American Cancer Society og Kaiser Permanent undersøgelserne (12, 18) viser desuden en u-formet relation mellem alkohol og kardiovaskulær mortalitet, hvilket afspejler

en øget risiko for hypertension, arytmier og pludselig død af hjertestop ved indtagelse af over 5-6 genstande/dag. De øvrige studier viser den samme eller en stigende negativ relation mellem alkoholindtagelse og forekomsten af IHS, men de pågældende studier har generelt en meget beskedne repræsentation af storforbrugere af alkohol (5, 13, 14, 16, 17, 19-21).

Hvor meget drikker Jeppe?

Et af de svage punkter ved kohortestudierne er validiteten af oplysningerne om størrelsen af alkoholforbruget, der i de fleste undersøgelser fremkommer ved et begyndelsesinterview/spørgeskema om, hvor hyppigt og hvor meget der drikkes, med en oplagt risiko for fejlklassifikation (recall bias), specielt i form af underrapportering af eget forbrug. Det vides ikke, om der er selektiv under- eller overrapportering i de forskellige kategorier af alkoholindtagelse, og retningen af eventuelle bias er således uklar. Men selv om folk notorisk lyver om størrelsen af deres alkoholforbrug, ville det være ret usandsynligt, at netop de personer, der med tiden ville få IHS, skulle lyve på en anden måde end de heldige medborgere, der undgår IHS. I to studier er der fundet god overensstemmelse mellem startoplysningerne og en detaljeret analyse af kost og alkoholindtagelse i en stikprøve af kohorten (16, 19). Tre undersøgelser viser god overensstemmelse mellem S-HDL-K og den oplyste alkoholindtagelse (5, 19, 20). Alle undersøgelser viser som ventet stigende totalmortalitet ved et højt alkoholforbrug, og én undersøgelse har bekræftet en øget forekomst af oral cancer og levercirrose hos eksbrugere versus ikkebrugere af alkohol (14).

Et metodologisk problem er undersøgelsesernes afvigende definition af en genstand med tal, der svinger fra otte til 12 g alkohol/genstand. Størrelsen af en øl svinger fra 280 ml (15) til 360 ml (16, 19). Der er enighed om størrelsen af et glas vin (120 ml), men et mål spiritus kan være fra 23 ml (13) til 45 ml (5). En simpel uøjagtighed i angivelsen af alkoholforbruget vil dog alene have den virkning at svække en sand association mellem alkoholforbrug og IHS.

Et tredje problem er ændring af drikkevaner i løbet af opfølgingsperioden. Kun MRFIT-undersøgelsen fulgte begyndelsesinterviewet op med årlige kontroller i seks år og fandt samme forbrug i hele perioden for 55,4% af kohorten, nedsat forbrug hos 26,8% og et øget forbrug hos 17,7% (20). Resultatet af en fejlklassifikation på grund af ændring af drikkevaner under længere opfølgingsperioder vil gå i retning af at tilsløre sande associationer.

Den syge eksbruger

Shaper *et al* har med baggrund i data fra British Regional Heart-studiet hævdet, at den øgede kardiovaskulære mortalitet hos ikkebrugere versus moderate brugere af alkohol skyldes, at gruppen af ikkebrugere indeholder et stort antal eksbrugere, hvoraf mange er holdt op med at drikke på grund af helbredsmaessige problemer, og hvis betydeligt øgede mortalitet belaster den samlede gruppe af ikkebrugere (17). Efter eksklusion af kohortens syge medlemmer, identificeret ved opstarten ved erindring om tidligere diagnose af IHS, hypertension eller diabetes/brug af medicin mod disse sygdomme/iskæmitegn i ekg, fandt Shaper *et al* ingen negativ association mellem alkohol og kardiovaskulær mortalitet. Men der blev ikke ved starten

spurgt om tidligere drikkevaner, og gruppen af ikkebrugere kunne derfor ikke opdeles i afholdsfolk og eksbrugere. I de øvrige kohorteundersøgelser er den del af kohorten (i American Cancer Society-studiet var det godt en tredjedel), der ved begyndelsen havde tegn på hjertesygdom eller anden kronisk sygdom, ekskluderet, for at man kunne påbegynde undersøgelsen med en sund population. Flere af de nyere undersøgelser har ved opstarten opdelt gruppen af ikkebrugere i eksbrugere og personer med livslang afholdenhed (16, 18-20). Nye analyser af data efter eksklusion af eksbrugere rokkede ikke ved den negative association mellem alkohol og IHS. *Klatsky et al* fandt ganske vist en højere kardiovaskulær mortalitet hos eksbrugere i forhold til ægte afholdsfolk, men den forsvandt efter justering for kendte konfoundere som alder, køn, race, legemsmasseindeks (BMI) og ægteskabelig status (18).

Kendte og ukendte konfoundere

Alle de refererede kohorteundersøgelser er justeret for kendte konfoundere som køn, alder og tobaksrygning. Nogle undersøgelser er justeret for blodtryk (5, 13, 15, 16, 21), S-kolesterol (5, 13, 15, 20, 21), BMI (5, 16, 18), motion (16, 21) og uddannelsesniveau/social status (12, 13, 18, 17, 21). Tre af kohorterne bestod af personer med en ensartet social baggrund: japanske læger (14) amerikanske sygeplejersker (16) og amerikanske »health professionals« (19). En væsentlig potentiel konfounder er kosten, ud fra den nærliggende antagelse at indtagelse af alkohol kunne påvirke kostens sammensætning. I de økologiske undersøgelser kan en befolknings risiko for død af IHS forudsiges med større sikkerhed, ved at man føjer forbruget af alkohol til forbruget af mættet og umættet fedt (6). Tre af kohorteundersøgelserne viste efter kontrol af kostens sammensætning ingen signifikant forskel i indtagelsen af kolesterol, mættet og umættet fedt i relation til forbruget af alkohol (16, 19, 20).

Tilbage står ukendte konfoundere, som aldrig kan udelukkes i observationsundersøgelser. Problemet er, med *Nancy Day's* ord, »how to separate the drink from the drinker« (22). *Day* kunne bekræfte, at høj alkoholindtagelse var en risikofaktor med hensyn til mortalitet, men kun én af flere risikofaktorer. Storforsrukerne af alkohol havde en højere mortalitet ikke alene på grund af alkohol, men også fordi de i et større omfang havde en lavere social status, boede alene, røg cigaretter og i det hele taget havde en mere risikobetonet livsstil. På samme måde kunne man forestille sig, at afholdsfolk havde vaner/karakteregenskaber, der øgede deres risiko for IHS, eller modsat at de moderate alkoholbrugeres livsstil var forbundet med ukendte faktorer, der helt uafhængigt af alkohol beskyttede dem mod IHS. Mod tanken om specielle træk hos afholdsfolk taler det faktum, at samme negative association mellem moderat alkoholindtagelse og IHS er påvist i kohorter med fra 5% (20) op til 55% (12) afholdende medlemmer. Og den/de ukendte beskyttende faktor(er) hos moderate alkoholbrugere skulle i givet fald have været til stede i en årrække i samme omfang hos begge køn i forskellige aldersgrupper fra forskellige lande med meget forskellige kulturer og forskellige racer. Skønt dette vel i teorien er muligt, forekommer en kausal beskyttende effekt af alkohol at være en mere enkel og plausibel forklaring.

For lidt eller for meget

Med de usikkerhedsfaktorer, der dels ligger i definitionen af størrelsen på en genstand, dels i såvel case-kontrol- som kohorteundersøgelseernes forskellige design og etniske baggrund, ser det moderate alkoholforbrug, der er forbundet med den laveste totalmortalitet, ud til at ligge på 1-2 genstande/dag for kvinder og 1-3 genstande/dag for mænd, et forbrug der ligger inden for de grænser, som Sundhedsstyrelsen har meldt ud i Uge-40 kampagnerne. Forskellen mellem mænd og kvinder skyldes dels forskelle i fordelingsvolumen mellem de to køn, dels alkohols større biotilgængelighed hos kvinder, der i ventrikelslimhinden har en mindre koncentration af enzymet alkoholdehydrogenase end mænd (23). Ud over køn og vægt spiller også alder og individuelle forskelle i tolerancen for alkohol en rolle, så en sikker generel definition af »moderat alkoholindtagelse« eksisterer ikke.

Øl, vin eller spiritus?

I de økologiske undersøgelser var alene forbruget af vin relateret til lav forekomst af IHS, hvilket også var tilfældet i case-kontrol-undersøgelsen fra Italien (10). Både Honolulu Heart-studiet (5) og undersøgelsen af københavnske mænd (21) udpegede øl som beskyttende faktor, mens der i Trinidadundersøgelsen mest var tale om rom (15). Det drejer sig sandsynligvis om en statistisk luftspejling, hvor det, der afspejles, er det pågældende lands eller den pågældende kohortes favoritdrink. Resultaterne af det store flertal af studier er helt uafhængige af, hvilken type alkohol der er indtaget, og indtil videre må den beskyttende effekt mod IHS tilskrives alkoholen i de forskellige drinks.

Resultaterne af den aktuelle forskning i antioxidanter, der hæmmer udviklingen af aterosklerose ved at hindre harskning af LDL-kolesterol, er begyndt at kaste lys over betydningen af vins indhold af andre biologisk aktive stoffer. Påvisningen af en potent antioxidativ effekt af rødvinns fenolfraktion har været nævnt som forklaring på det såkaldte »franske paradoks«: det forhold at mortaliteten af IHS er lav i Frankrig i forhold til fx Australien og USA trods ensartet forekomst af kendte risikofaktorer som S-kolesterol, blodtryk, cigaretrykning og indtagelse af mættet fedt (24).

Drikkemønster

Noget tyder på, at også drikkemønsteret kan spille en rolle for relationen mellem alkohol og IHS, og i den forbindelse har det måske betydning, at franskmændene har for vane at drikke deres vin i regelmæssige, mindre portioner til måltidet. *Pearl* fandt en lavere mortalitet hos personer med daglig indtagelse af moderate mængder alkohol i forhold til personer, der lejlighedsvis drak sig fulde under perioder med afholdenhed eller et moderat forbrug (2). De »health professionals«, der indtog alkohol 3-4 dage om ugen i snit, havde en RR for IHS på 0,66 (SG 0,46-0,96) sammenlignet med mænd, der drak mindre end en dag om ugen (19). *Day* fandt, at »binge drinking« – det at drikke sig plakatfuld en gang imellem – var en selvstændig risikofaktor for højere mortalitet (22).

Biologisk plausible mekanismer

Der findes en række plausible, hypotetiske mekanismer, gennem hvilke alkohol kan være kausalt relateret til en

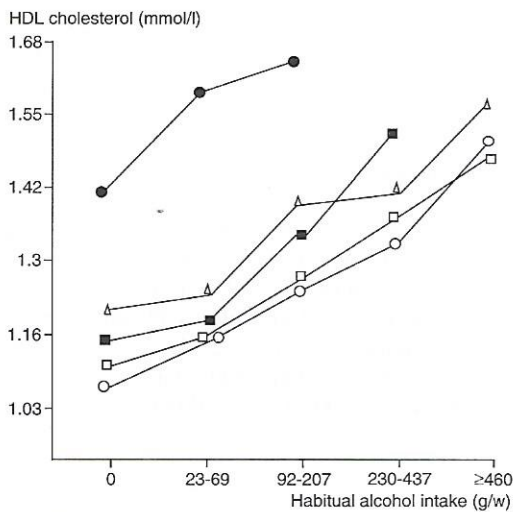


Fig. 5. Mean high density lipoprotein (HDL)-cholesterol levels. Data by reported habitual alcohol intake in the Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study, including women from the Framingham Study (●) and men from the Albany (Δ), San Francisco (■), Honolulu (□) and Framingham (○) studies. Reproduced with permission from the authors (25).

nedsat risiko for IHS. I det følgende gennemgås de biologiske mekanismer, der har størst relevans set i lyset af den aktuelle viden om risikofaktorer for udvikling af IHS.

Alkohol og HDL-kolesterol

En positiv og lineær sammenhæng mellem alkoholindtagelse og HDL-K (Fig. 5) er påvist ved tværnsundersøgelser (8, 25, 26), case-kontrol-studier (11), kohorteundersøgelser (5, 19, 20, 27, 28), og eksperimentelle studier (29-31). De fleste undersøgelser er kontrolleret for alder, vægt, rygning og motion. National Health and Nutrition Examination Survey II kontrollerede desuden for uddannelsesniveau (26), og tre studier er kontrolleret for kostens sammensætning (20, 30, 31).

Stigningen i HDL-K er på 0,04-0,08 mmol/l per genstand/dag. Dette svarer for mænd til, at et moderat alkoholforbrug på 2-3 genstande/dag udløser en stigning i HDL-K på 7-15%, og de epidemiologiske studier viser da også, at gruppen af mænd med et moderat alkoholforbrug typisk har et HDL-K der er 0,13-0,26 mmol/l højere end gruppen af afholdende mænd. Stigningen i HDL-K kan måles allerede en time efter indtagelse af alkohol til et aftensmåltid, og efter en nats faste er værdierne faldet til udgangsniveauet (31).

På et tidspunkt var det opfattelsen, at den stigning i HDL-K, som kunne påvises efter indtagelse af alkohol, alene skyldtes en stigning af HDL-3-subfraktionen, og man mente, at kun HDL-2-subfraktionen var forbundet med nedsat risiko for IHS. Begge antagelser er ukorrekte. Alkoholindtagelse udløser en stigning af både HDL-2 og HDL-3 (27, 30, 31), og begge subfraktioner er forbundet med en nedsat risiko for IHS (32). Et svensk arbejde har vist, at indtagelse af alkohol (0,4 g/kg legemsvægt) udløste en betydelig (5-15 x) forøgelse af leverens omsætning af kolesterol (33). Effekten var dosisafhængig, nåede sit maksimum fire timer efter indtagelse af alkohol og udløses måske via en hæmning af galdecyrcirkulationen fra galdeblæren.

Hvis forøgelsen af HDL-K efter alkoholindtagelse er en kausal faktor i alkohols reduktion af risikoen for IHS, så følger det logisk, at denne risikoreduktion bør blive mindre eller helt forsvinde i en statistisk model, der kontrollerer for effekten af HDL-koncentrationen. I MRFIT-undersøgelsen svækkedes relationen mellem alkohol og død af IHS betydeligt efter kontrol for HDL-K (20). Samme resultat fandtes i Lipid Research Clinics- (LRC) og Honolulu Heart-studierne, men kun halvdelen af den observerede beskyttelse mod IHS ved et moderat alkoholforbrug så ud til at blive formidlet gennem stigningen af HDL-K (28).

Alkohol og LDL-kolesterol

Hvad LDL-kolesterol angår, er resultaterne mere usikre med ingen eller kun beskedne reduktion af koncentrationen af LDL-K ved moderat alkoholindtagelse (25, 28, 30). I Honolulu Heart-undersøgelsen blev effekten af faldet i LDL-K beregnet til at udgøre 18% af alkohols beskyttende effekt mod IHS (28).

Alkohol og blodtryk

Sammenhængen mellem alkoholindtagelse og blodtryk er positiv og nogenlunde lineær, muligvis med en tærskelværdi omkring 2-3 genstande per dag, og på ca. 0,7 mm Hg/genstand/dag for mænd og 1 mmHg/genstand/dag for kvinder (34). Hypertension er en risikofaktor for IHS, og incidensen af hypertension er 3-4 gange højere hos personer med stor alkoholindtagelse sammenlignet med personer med lavt alkoholforbrug. Hvis man i den statistiske beregning kontrollerer for den øgede risiko for IHS via alkoholudløst hypertension, skulle man forvente, at alkohols negative association med IHS ville træde tydeligere frem. Dette er da også tilfældet både i MRFIT-undersøgelsen, hvor RR for IHS per syv genstande/uge faldt fra 0,94 til 0,92 efter kontrol for blodtrykket (20), og i LRC-studiet, hvor RR for IHS ved indtagelse af 30 ml alkohol/dag faldt fra 0,75 til 0,70. I Honolulu Heart-studiet steg den beskyttende effekt med 17% efter kontrol for blodtrykket (28).

Alkohol og trombose

En afgørende faktor i de akutte manifestationer af IHS er trombosdannelse, og formentlig formidles en betydelig del af reduktionen i incidensen af AMI ved moderat alkoholindtagelse via alkohols virkning på koagulationssystemet. Dette ville også stemme godt overens med påvisningen af en 2-3 gange øget risiko for subaraknoidalblødning hos alkoholforbrugende mænd (5) og kvinder (16) tillige med en halvering af risikoen for thrombosis cerebri hos kvinder (16).

En time efter indtagelse af 2 ml whisky/kg på fastende hjerte sås en forlængelse af blødningstiden på 2½ min og en signifikant reduktion af både ADP- og kollageninduceret trombocyttaggregation hos en gruppe yngre voksne mænd og kvinder (35). I Caerphilly-studiet påvises en udtalt hæmning af især den sekundære ADP-inducerede trombocyttaggregation ved moderat alkoholindtagelse (36). Den aggregationshæmmende effekt trådte tydeligere frem efter kontrol for tobaksforbrug, og hæmningen var mest udtalt hos de mænd, der enten havde høj indtagelse af mættet fedt eller lav indtagelse af umættet fedt. I et kontrolleret studie af 15 yngre mænd havde indtagelse af 700 ml hvidvin kun en hæmmende virkning på trombocyttaggregationen, når vinen

blev indtaget sammen med et måltid med et højt indhold af mættede fedtsyrer (37).

Plasmafibrinogen, et akut fase-protein der øger trombocyttaggregationen og blodets viskositet, er i prospektive studier fundet associeret med IHS som en selvstændig risikofaktor af samme størrelse som S-kolesterol, hypertension og cigaretrykning (38). Resultaterne fra såvel Northwick Park- som Caerphilly-undersøgelsen viser, at moderat alkoholindtagelse er forbundet med en øget fibrinolytisk aktivitet og nedsat plasmafibrinogenkoncentration (38). Alkohols effekt på koagulationssystemet er reversibel og formentlig kortvarig (timer-dage). I den sammenhæng er det interessant, at en veltilrettelagt case-kontrol-undersøgelse fra Auckland har vist en reduktion af AMI og pludselig iskæmisk død på op til 50% blandt netop de moderate alkoholdrydere, defineret som personer med indtagelse af alkohol mindst én gang om måneden, der havde drukket en eller flere genstande inden for de forudgående 24 timer (39).

Alkohol og insulin

Hein *et al* har som de første påvist et genetisk betinget forhold i associationen mellem alkohol og IHS (21). Blandt Københavnskohortens 3.383 mænd fandt de alkohols beskyttende effekt koncentreret til en undergruppe af 280 mænd med Lewis-typen Le(a-b-). Disse mænd har en højere profil af IHS-risikofaktorer end andre fænotyper: et højere BMI, lavere HDL-K, højere triglycerid og en øget forekomst af diabetes og hypertension, en kombination af risikofaktorer som er beskrevet som syndrom X med insulinresistens som en mulig kausal faktor. Der er ved en tværnsnitundersøgelse af engelske kvinder fundet en signifikant negativ relation mellem alkoholindtagelse og S-insulin, svarende til en u-formet kurve med den laveste insulinkoncentration ved indtagelse af 11-20 g alkohol/dag efter kontrol for BMI, tobaksrykning og brug af p-piller (40). Hein *et al* fremsætter den hypotese, at alkoholindtagelse kan tænkes at udløse metaboliske processer, der modificerer nogle af insulinresistensens patogenetiske virkninger.

Konklusion

Ved en række epidemiologiske undersøgelser er der påvist en negativ association mellem let til moderat indtagelse af alkohol og risiko for IHS, svarende til en reduktion af risikoen på 40-60%. Flere forhold taler for en kausal sammenhæng: den negative association er med stor konsistens fundet over en 70-årig periode ved talrige undersøgelser af forskellige typer: autopsiundersøgelser, kliniske studier, case-kontrol- og kohorteundersøgelser omfattende personer af forskellig alder, køn, og etnisk baggrund; associationen er specifik for alkohol og kardiovaskulære og cerebrovaskulære sygdomme; en biologisk gradient mellem alkoholindtagelse og graden af risikoreduktion er fundet i flere undersøgelser, og der er flere biologisk plausible mekanismer, gennem hvilke alkohol kan udvirke sin beskyttende effekt mod IHS. Et randomiseret, kontrolleret eksperiment, der kunne have givet den bedste støtte til antagelsen om en kausal sammenhæng mellem moderat alkoholindtagelse og nedsat risiko for IHS, er ikke gennemført og vil næppe nogensinde blive det på grund af såvel praktiske problemer – hvordan blinder man indtagelsen af alkohol? – som etiske betæneligheder: risikoen for udvikling af alkoholmisbrug hos deltagerne i undersøgelsen.

Alkoholismens skadevirkninger er enorme, og det er den sammenhæng, oplysningerne om alkohol og IHS skal læses i. Måske er her et budskab, som de godt 10% af befolkningen, der har et risikobetonet alkoholforbrug, ikke er modne til. Betæneligheden går ikke så meget på egenskaber ved alkohol som på egenskaber ved den menneskelige natur. De fremlagte forskningsresultater kan derfor ikke danne basis for generelle rekommandationer. Det må være op til den enkelte at drage forsvarlige, personlige konklusioner ud fra de beskrevne præmisser. Nogle kunne måske lære noget ved at lytte til den 103-årige skiløber Herman Smith-Johanson: »Hemmeligheden ved et langt liv er at have nok at se til, få masser motion og ikke drikke for meget – men på den anden side heller ikke for lidt« (Sports Illustrated, aug. 1978).

Summary

Erik Skovenborg:

The association between moderate alcohol consumption and coronary heart disease. A review of the epidemiological evidence of a protective effect.

Ugeskr Læger 1994; 156: 4951-7.

A negative association between light to moderate alcohol consumption and the risk of coronary heart disease has been documented in numerous ecological, case-control and cohort studies. The observed association is in the order of a 40-60% reduction in risk among light to moderate drinkers. The epidemiological findings are consistent, and several plausible biological mechanisms by which alcohol could reduce the risk of coronary heart disease add support to the hypothesis that the association is causal. The epidemiological evidence confirms the wellknown risk of adverse health effects of alcohol consumption above one to two drinks a day for women and one to three drinks a day for men.

Reprints: Erik Skovenborg, Brobjerg Centret, DK-8250 Egå.

Litteratur

1. Cabot RC. The relation of alcohol to arteriosclerosis. JAMA 1904; 43: 774-5.
2. Pearl R. Alcohol and longevity. New York: Alfred A. Knopf, 1926.
3. St. Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. Lancet 1979; I: 1017-20.
4. Okumiya N, Tanaka K, Ueda K, Omae T. Coronary atherosclerosis and antecedent risk factors: pathologic and epidemiologic study in Hisayama, Japan. Am J Cardiol 1985; 56: 62-6.
5. Yano K, Rhoads GG, Kagan A. Coffee, alcohol and risk of coronary heart disease among Japanese men living in Hawaii. N Engl J Med 1977; 297: 405-9.
6. Hegsted DM, Ausman LM. Diet, alcohol and coronary heart disease in men. J Nutr 1988; 118: 1184-9.
7. Barboriak JJ, Anderson AJ, Hoffman RG. Smoking, alcohol and coronary artery occlusion. Atherosclerosis 1982; 43: 277-82.
8. Handa K, Sasaki J, Saku K, Kono S, Arakawa K. Alcohol consumption, serum lipids and severity of angiographically determined coronary artery disease. Am J Cardiol 1990; 65: 287-9.
9. Siscovick DS, Weiss NS, Fox N. Moderate alcohol consumption and primary cardiac arrest. Am J Epidemiol 1986; 123: 499-503.
10. Gramenzi A, Gentile A, Fasoli M, Negri E, Parazzini F, La Vecchia C. Association between certain foods and risk of myocardial infarction in women. BMJ 1990; 300: 771-3.

11. Jackson R, Scragg R, Beaglehole R. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease. *BMJ* 1991; 303: 211-6.
12. Boffetta P, Garfinkel L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. *Epidemiology* 1990; 1: 342-8.
13. Marmot MG, Rose G, Shipley MJ, Thomas BJ. Alcohol and mortality: a U-shaped curve. *Lancet* 1981; I: 580-3.
14. Kono S, Ikeda M, Tokudome S, Nishizumi M, Kuratsune M. Alcohol and mortality: a cohort study of male Japanese physicians. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 527-32.
15. Miller GJ, Beckles GLA, Maude GH, Carson DC. Alcohol consumption: protection against coronary heart disease and risks to health. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 923-30.
16. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988; 319: 267-73.
17. Shaper AG, Wannamethee G, Walker M. Alcohol and mortality in British men: explaining the U-shaped curve. *Lancet* 1988; II: 1267-73.
18. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, ex-drinkers and nondrinkers. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1237-42.
19. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991; 338: 464-8.
20. Suh I, Shaten J, Cutler JA, Kuller LH. Alcohol use and mortality from coronary heart disease: the role of high-density lipoprotein cholesterol. *Ann Intern Med* 1992; 116: 881-7.
21. Hein HO, Sørensen H, Suadicani P, Gyntelberg F. Alcohol consumption, Lewis phenotypes, and risk of ischaemic heart disease. *Lancet* 1993; 341: 392-6.
22. Day NL. Alcohol and mortality: separating the drink from the drinker [disp.]. *Ann Arbor: University Microfilms International*, 1978.
23. Frezza M, Di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women: the role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990; 322: 95-9.
24. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993; 341: 454-7.
25. Steinberg D. Alcohol and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 967-76.
26. Linn S, Carroll M, Johnson C, Fulwood R, Kalsbeek W, Briefel R. High-density lipoprotein cholesterol and alcohol consumption in US white and black adults: data from NHANES II. *Am J Public Health* 1993; 83: 811-6.
27. Miller NE, Bolton CH, Hayes TM, Bainton D, Yarnell JW, Baker IA et al. Associations of alcohol consumption with plasma high density lipoprotein cholesterol and its major sub-fractions: the Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *J Epidemiol Community Health* 1988; 42: 220-5.
28. Langer RD, Criqui MH, Reed DM. Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. *Circulation* 1992; 85: 910-5.
29. Thornton J, Symes C, Heaton K. Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol. *Lancet* 1983; II: 819-22.
30. Masarei JRL, Puddey IB, Rouse IL, Lynch WJ, Vandongen R, Beilin LJ. Effects of alcohol consumption on serum lipoprotein-lipid and apolipoprotein concentrations. Results from an intervention study in healthy subjects. *Atherosclerosis* 1986; 60: 79-87.
31. Veenstra J, Ockhuizen T, van de Pol H, Wedel M, Schaafsma G. Effects of a moderate dose of alcohol on blood lipids and lipoproteins postprandially and in the fasting state. *Alcohol* 1990; 25: 371-7.
32. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991; 325: 373-81.
33. Axelson M, Mörk B, Sjövall J. Ethanol has an acute effect on bile acid biosynthesis in man. *FEBS Lett* 1991; 281: 155-9.
34. Kappel M, Gyntelberg F. Alkohol og blodtryk. *Ugeskr Læger* 1987; 149: 103-5.
35. Elmér O, Göransson G, Zoucas E. Impairment of primary hemostasis and platelet function after alcohol ingestion in man. *Haemostasis* 1984; 14: 223-8.
36. Renaud SC, Beswick AD, Fehily AM, Sharp DS, Elwood PC. Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1012-7.
37. Fenn CG, Littleton JM. Interactions between ethanol and dietary fat in determining human platelet function. *Thromb Haemost* 1984; 51: 50-3.
38. Møller LF, Jespersen J, Kristensen TS. Plasmafibrinogen og hjerte-kar-sygdom. *Ugeskr Læger* 1991; 153: 2343-5.
39. Jackson R, Scragg R, Beaglehole R. Does recent alcohol consumption reduce the risk of acute myocardial infarction and coronary death in regular drinkers? *Am J Epidemiol* 1992; 136: 819-24.
40. Razay G, Heaton KW, Bolton CH, Hughes AO. Alcohol consumption and its relation to cardiovascular risk factors in British women. *BMJ* 1992; 304: 80-3.