

Morten N Grøn­bæk, Thorkild IA Sørensen, Ditte Johansen; samtlige vid Center for Epidemiologisk Grundforskning, Institut for Sygdomsforebyggelse, Kommune­hospitalet, København

Ulrick Becker, Hvidovre Hospital, København

Adam Gottschau, Roskilde

Peter Schnohr, Hans Ole Hein, Gorm Jensen; samtlige vid Bispebjerg Hospital, København

Øl, vin, spiritus og dødelighed

■ Adskillige store populationsstudier fra forskellige lande har vist en J-formet sammenhæng mellem alkoholforbrug og død af alle årsager [1-6]. Når man sammenligner lande med hensyn til henholdsvis vinforbrug og dødelighed af hjertekarsygdom, finder man en stærk invers relation [7]. Adskillige kliniske og eksperimentelle studier har understøttet muligheden af, at der er stoffer i vin, som ikke er i øl og spiritus, der kan have en positiv virkning på forskellige helbreds­fænomener.

I tilsyneladende modstrid med dette har forskellige pro­spektive studier fundet, at henholdsvis øl [8], spiritus [9] og vin [10], har beskyttende virkninger. Et fremtrædende træk ved disse undersøgelser har dog været, at de er baseret på populationer, hvor én type alkohol dominerer drikkemøn­stret.

Vi forsøgte med data fra Hovedstadens Center for Pro­spektive Befolkningsstudier at analysere betydningen af de forskellige typer alkohol for dødelighed af alle årsager, hjer­tesygdom, cancer.

II Materiale og metoder

Hovedstadens Center for Prospektive Befolkningsstudier ko­ordinerer tre store københavnske befolkningsundersøgelser: Østerbrounder­øgel­sen, Copenhagen Male Study og Kø­ben­havns Amts Center for Sygdomsforebyggelse (tidligere Glostrup-undersøgelserne), det sidstnævnte inkluderende MONICA-undersøgelserne, »MONItoring trends in Cardiovascular disease«.

Spørgeskema

Deltagerne blev spurgt om deres gennemsnitlige ugentlige forbrug af øl, vin og spiritus. En øl indeholder 12 g alkohol, som antages at være en standardgenstand i Danmark. Deltagerne rapporterede desuden om deres rygevaner, uddannelsesniveau, fysisk aktivitetsniveau og de blev målt og vej­et med henblik på beregninger af »body mass index«.

Opfølgning

Deltagerne blev fulgt fra undersøgelsens start indtil 9. januar 1995. Dødsårsager blev bestemt fra henholdsvis Dødsårsags­registeret og Cancerregisteret ved brug af koderne

SAMMANFATTAT

Formålet med undersøgelsen var at undersøge sam­menhængen mellem forbruget af forskellige typer al­kohol og død af alle årsager, hjertekarsygdom og can­cer.

I kohorterne fra Hovedstadens Center for Prospektive Befolkningsstudier, København, blev der i løbet af 250 859 personår registreret 4 833 dødsfald. Alkohol­forbruget blev beskrevet dels som det samlede alko­holforbrug, dels som det samlede alkoholforbrug kombineret med den procentuelle andel vin. Der blev kontrolleret for alder, køn, rygning, uddannelsesni­veau, fysisk aktivitet og »body mass index« i en multi­pel Poisson-analyse.

Sammenlignet med de der drak mindre end en gen­stand om ugen havde de, der havde et let til moderat forbrug af alkohol, men som ikke drak vin, havde en re­lativ risiko for at dø på 0,90 mens de, der havde det samme gennemsnitlige forbrug, men drak vin, havde en relativ risiko på 0,66. Vindrikkere havde en signifi­kant lavere dødelighed af både hjertekarsygdom og cancer end ikke-vindrikkere.

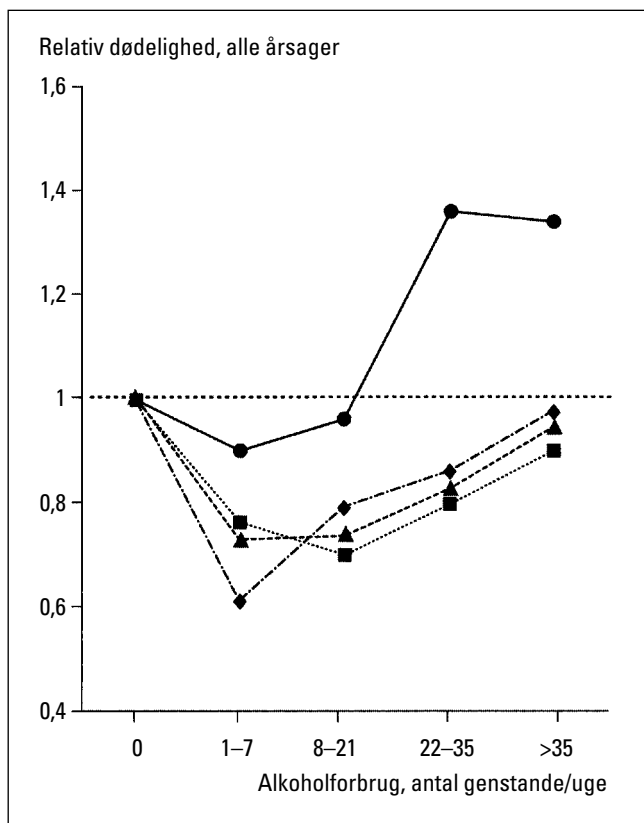
Vinforbrug ser ud til at have en yderligere positiv effekt på død af alle årsager end den, der kan tilskrives et let til moderat forbrug af ethanol.

Forskellene i effekten af vin og øl og spiritus synes størst, hvad angår død af cancer.

410.0–414.0 for koronar hjertesygdom og koderne 140.0–209.0 for cancer.

Statistisk analyse

Vi benyttede multiple Poisson-regressionsmodeller til at esti­mere betydningen af alkoholforbrug for dødelighed. Hver model indeholdt udover determinanten følgende kategoriske



Figur 1. Dødelighed af alle årsager som funktion af alkoholforbrug. Der er stratificeret på vin- og ikke vindrikkere. Vindrikkere er desuden opdelt i de, der drikker 1–30 procent vin, de, der drikker mere en 30 procent vin af deres totale alkoholforbrug. Relativ risiko sættes til 1,00 blandt de, der ikke drikker alkohol. Der er justeret for alder, køn, uddannelsesniveau, rygevaner, fysisk aktivitet og »body mass index«.

- Ingen vin
- Vin
- ▲ 1–30 procent vin
- ◆ >30% vin

variable: alder, kohorte, køn, uddannelsesniveau, rygevaner, fysisk aktivitetsniveau og »body mass index«. Betydningen af henholdsvis alkoholforbruget per se og den procentuelle andel vin af total forbruget blev beregnet i to forskellige regressionser.

II Resultater

1 635 mænd drak mindre end en genstand pr uge. 64 kvinder og 1 032 mænd drak 35 eller flere genstande pr uge. Af 13 613 deltagere, som drak alkohol havde 12 846 inkluderet vin i deres forbrug. I løbet af 257 859 personår døde 4 833 deltagere; af disse døde 1 075 af koronar hjertesygdom og 1 552 af cancer.

Alkohol og dødelighed

Vi fandt en J-formet sammenhæng mellem alkoholforbrug og dødelighed. De, der havde et forbrug på 1–7 genstande pr uge havde en relativ risiko på 0,82 (95 procentns konfidensgrænser 0,76–0,88) sammenlignet med de, der ikke drak alkohol, mens et forbrug på mere end 35 genstande pr uge medførte en risiko på 1,10 (0,95–1,26).

Vinforbrug og død af alle årsager

Vi fandt tre J-formede risikofunktioner, beskrivende sammenhængen mellem total alkohol og dødelighed for tre ni-

veauer af vinforbrug (Figure 1). Sammenlignet med afholdende havde personer med et let alkoholforbrug, som ikke drak vin, en relativ risiko for død af alle årsager på 0,90 (0,82–0,99), mens personer med samme totale alkoholforbrug, hvoraf en del var vin, havde en relativ risiko for at dø på 0,66 (0,55–0,77). Vindrikkere havde ligeledes en lavere risiko for at dø af hjertekarsygdom end ikke vindrikkere, selv om forskellene på visse niveauer af total alkohol ikke var så store (Figure 2).

For både vindrikkere og ikke-vindrikkere steg risikoen for cancer med stigende alkoholforbrug, men på alle niveauer af alkoholforbrug havde ikke-vindrikkere en signifikant højere risiko for at dø af cancer end vindrikkere (Figure 3).

II Diskussion

I disse prospektive populationsbestemte analyser, har vi fundet, at der er en signifikant nedsat risiko for død af alle årsager blandt vindrikkere sammenlignet med ikke-vindrikkere på alle niveauer af alkoholforbrug.

Den mulige positive effekt af et let til moderat alkoholforbrug på risikofaktorer for hjertekarsygdom, så som trombo-cytaggregation og »high-density lipoprotein kolesterol«-niveau er blevet vist i adskillige studier [11]. Befolkningsundersøgelser har beskrevet en J-formet sammenhæng mellem alkohol og død af hjertesygdom og død af andre årsager. Studier af populationer i hvilke der fortrinsvis blev drukket én type alkohol, har fundet, at den dominerende type havde den tilsyneladende stærkeste og mest signifikante negative sammenhæng med død og sygelighed af hjertekarsygdom [12].

Tværsnitsstudier

Tværsnitsstudier, der har sammenlignet det aggregerede niveau har vist en stærk invers sammenhæng mellem vinforbrug og dødelighed af hjertekarsygdom [7].

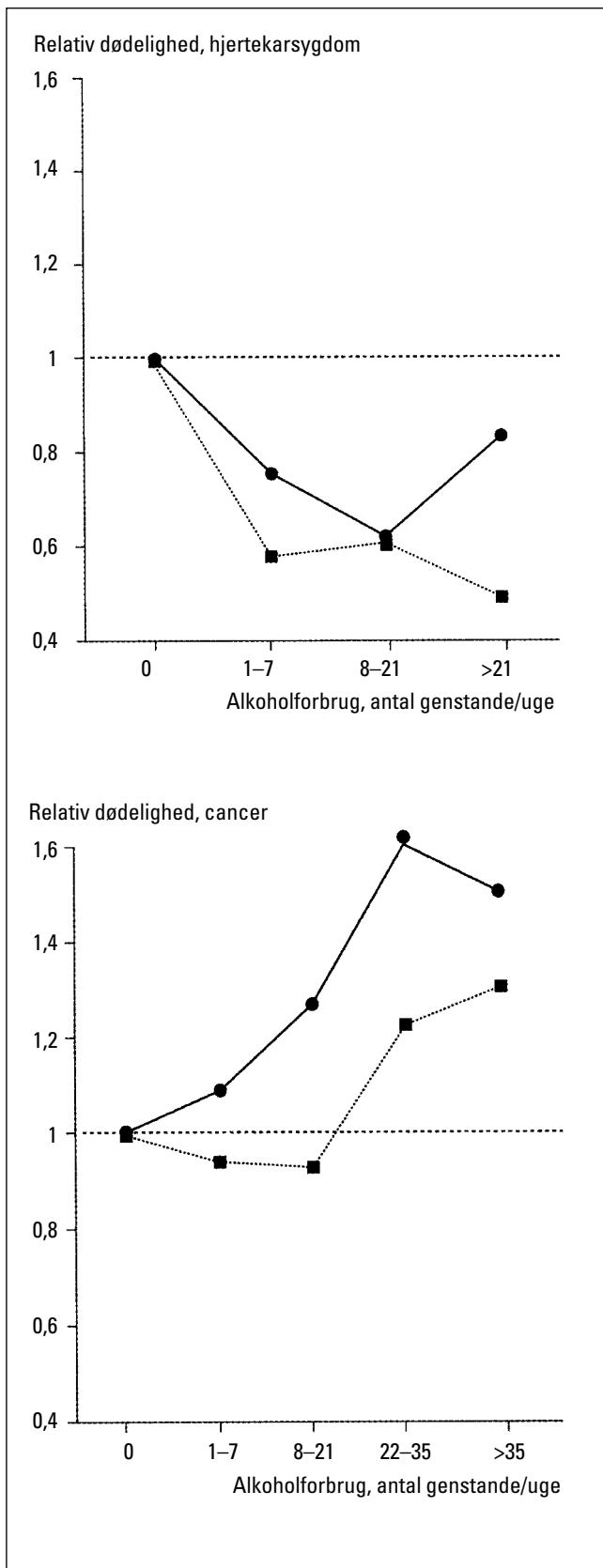
Tværsnitsstudier har imidlertid en del svagheder med hensyn til kausale fortolkninger, idet sammenhængen mellem exposure og sygdom ikke er bestemt på individuelt niveau ligesom informationen om en tidsmæssig adskillelse af årsag og effekt mangler. Det er dog sådan, at resultaterne af disse studier, såvel som vores egne, understøttes stærkt af kliniske og eksperimentelle studier, der viser, at komponenter, såsom flavonoider og resveratrol, som findes i vin, men ikke i øl eller spiritus, har en beskyttende virkning imod hjertekarsygdom [13].

Vores observation af, at vindrikkere har en signifikant lavere dødelighed end ikke-vindrikkere uafhængigt af det samlede alkoholforbrug, kan være konfunderet af genetiske, psykosociale eller livsstilsrelaterede faktorer. I vores studie var der 67 procent rygere blandt ikke-vindrikkere og kun 54 procent blandt vindrikkere. Yderligere var en stor del af vindrikkere fra den højeste socialklasse. Derfor kontrollerede vi grundigt for disse to faktorer i alle vores analyser.

Kostfaktorer

Vi havde ingen information om kostfaktorer til rådighed. Vinforbrug kan være associeret med et forbrug af faktorer, der beskriver den tilsyneladende sunde middelhavskost [14]. Denne kost indeholder frugt og grønsager, som sandsynligvis har en beskyttende virkning mod hjertekarsygdom. Andre har fundet, at der er en stærk beskyttende effekt af frugt og grønsager mod cancer.

For at forklare betydningen af den tilsyneladende stærke beskyttende effekt af vin i vores studier, skal der dog være en meget stærk sammenhæng, både mellem vinforbrug og denne kostfaktor og kostfaktoren skal have en selvstændig, stærk virkning på død af alle årsager. De fleste koststudier tager høj-



Figur 2. Dødelighed af henholdsvis hjertekarsygdom og cancer. Der er stratificeret på vin- og ikke vindrikkere. Relativ risiko sættes til 1,00 blandt de, der ikke drikker alkohol. Der er justeret for alder, køn, uddannelsesnivea, rygevaner, fysisk aktivitet og »body mass index«.

- Ingen vin
- Vin

de for alkoholforbrug, men ikke specifikt for vinforbrug, hvilket betyder, at betydningen af kost kan konfundes af betydningen af vin. Adskillige af de faktorer, som vi kontrollerer for i dette studie, er sandsynligvis korrelerede sammenhængende med kostfaktorer, f.eks. uddannelsesnivea, der kun havde en ganske lille indflydelse på sammenhængen mellem vin og dødelighed.

En alternativ forklaring på vores fund, kan være en konfunderende virkning af drikkemønster. Et studie fra Australien har foreslået, at kun personer, der har et lavt, men hyppigt alkoholforbrug var i lav risiko for hjertekarsygdom, mens de der havde et sjældnere, højere forbrug ikke havde nogen beskyttende effekt [15]. Resultaterne fra det store kost-kræft helbredsstudie viser, at drikkemønstret ikke ser ud til at være en stærk konfounder af resultaterne i en dansk sammenhæng [16].

Alkohol eller eller alkohol og?

Er det så alkohol eller en anden komponent eller alkohol og en anden komponent, der i lav dosis medfører en positiv effekt på død af alle årsager? Et nyligt oversigtsarbejde af Rimm et al. viste, at den J-formede relation mellem alkohol og hjertekarsygdom persisterede i populationer med meget forskellige drikkemønstre, så som vindrikkere i Italien og øldrikkere på Hawaii [12]. Derfor er det sandsynligt, at den positive effekt, specielt den lave risiko for hjertekarsygdom blandt drikkere af en lille dosis alkohol er et konsistent fund.

For at bestemme om en lille dosis alkohol sammen med en anden komponent er associeret med en lavere dødelighed, er det nødvendigt at studere populationer med et substantielt indtag af alle tre typer alkohol. De få studier, der har undersøgt dødeligheden i populationer med et blandet drikkemønster, har alle foreslået, at der er en yderligere positiv effekt af vin sammenlignet med de andre typer alkohol [17-19].

Disse studier havde dog nogle metodologiske begrænsninger. Rosenbergs studie var et lille fall-kontrollstudie [19], mens undersøgelsen af Klatsky et al. sammenlignede kun grupper, der havde en klar præference for en given type alkohol og der var ikke nogen veldefineret referencegruppe [18] og der blev sat spørgsmålstegn ved resultaterne fra Østerbrounderundersøgelsen, på grund af valget af referencegrupper [17]. Vores fund af en J-formet sammenhæng mellem alkoholforbrug og dødelighed vil på alle niveauer af vinforbrug understøtte konklusionerne af Rimm et al. [12]. Det understøtter også de studier, der er af effekten af øl, vin, spiritus på dødelighed [4, 8].

Risikoen for død signifikant lavere blandt vindrikkere

Forbruget af øl, vin og spiritus ser ud til at være sammenhængen mellem en dosis-responseafhængig stigning for risiko for død af cancer, mens risikoen for cancer blandt vindrikkere begyndte ved et højere niveau og blev kun signifikant blandt storforbrugere (Figure 2). Dette fund understøttes af et nyligt studie, der viste, at resveratrol fra druer hæmmer såvel initiering, promovning som progression af cancerceller. Dette understøttes også af resultater fra Hovedstadens Center for Prospektive Befolkningsstudier, der fornylig har vist forskelle i relationen mellem øl, vin og spiritus og øvre gastrointestinal cancer [20].

Vores fund – at risikoen for død er signifikant lavere blandt vindrikkere end blandt de, der ikke drikker vin – antyder at vin kan indeholde en eller flere komponenter, der har en positiv effekt på helbredet udover den, der er ved et lille alkoholforbrug.

*

Hovedstadens Center for Prospektive Befolkningsstudier består af Østerbrounderundersøgelsen, Copenhagen Male Study og

Københavns Amts Center for Sygdomsforebyggelse (tidligere Befolkningsundersøgelserne i Glostrup).

Dette studie er økonomisk støttet af Den Danske Sundhedsstyrelsen og Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd. Center for Epidemiologisk Grundforskning er etableret af Grundforskningsfonden.

Artiklen er en modificeret version, i oversættelse, af den artikel som publiceredes i *Annals of Internal Medicine* 2000; 133: 411-9.

Referenser

1. Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, Giovannucci EL, Manson JE, Kawachi I et al. Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1245-50.
2. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 911-8.
3. Grønbaek M, Deis A, Sørensen TIA, Becker U, Borch-Johnsen K, Müller C et al. Influence of sex, age, body mass index, and smoking on alcohol and mortality. *BMJ* 1994; 308: 302-6.
4. Farchi G, Fidanza F, Mariotti S, Menotti A. Alcohol and mortality in the Italian rural cohorts of the seven countries study. *Int J Epidemiol* 1992; 21(1): 74-81.
5. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol and mortality. *Ann Intern Med* 1992; 117: 646-54.
6. Yuan JM, Ross RK, Gao YT, Henderson BE, Yu MC. Follow up study of moderate alcohol intake and mortality among middle aged men in Shanghai, China. *BMJ* 1997; 314: 18-23.
7. Leger AS St, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* 1979; 1017-20.
8. Keil U, Chambless LE, Döring A, Filipiak B, Stieber J. The relation of alcohol intake to coronary heart disease and all-cause mortality in a beer-drinking population. *Epidemiology* 1997; 8: 150-6.
9. 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.
10. Stampfer MJ, Golditz 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.
11. 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.
12. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine or spirits? *BMJ* 1996; 312: 731-6.
13. Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MK, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: The Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993; 342: 1007-11.
14. Tjønneland A, Grønbaek M, Stripp C, Overvad K. Wine intake and diet in a random sample of 48 763 Danish men and women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 49-54.
15. McElduff P, Dobson AJ. How much alcohol and how often? Population based case-control study of alcohol consumption and risk of a major coronary event. *BMJ* 1997; 314: 1159-64.
16. Grønbaek M, Tjønneland A, Johansen D, Stripp C, Overvad K. Type of alcohol and drinking pattern in 56,970 Danish men and women. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 174-6.
17. Grønbaek M, Deis A, Sørensen TIA, Becker U, Schnohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intake of wine, beer, or spirits. *BMJ* 1995; 310: 1165-9.
18. Klatsky AL, Armstrong MA. Alcoholic beverage choice and risk of coronary artery disease mortality: Do red wine drinkers fare best? *Am J Cardiol* 1993; 71: 467-9.
19. Rosenberg L, Slone D, Shapiro S, Kaufman DW, Miettinen OS, Stolley PD. Alcoholic beverages and myocardial infarction in young women. *Am J Public Health* 1981; 71: 82-5.
20. Grønbaek M, Becker U, Johansen D, Tønnesen H, Jensen G, Sørensen TIA. Population based cohort study of the association between alcohol intake and cancer of the upper digestive tract. *BMJ* 1998; 317: 844-8.

SUMMARY

Beer, wine, spirits and mortality

Morten N Grønbaek, Ulrick Becker, Ditte Johansen, Adam Gottschau, Peter Schnohr, Hans Ole Hein, Gorm Jensen, Thorkild IA Sørensen

Läkartidningen 2001; 98: 2585-8

A population based cohort study investigates the association between alcohol intake and mortality from all causes, coronary heart disease and cancer. The design is prospective with baseline assessment of intake of beer, wine and spirits, smoking habits, educational level, physical activity, and body mass index and a total of 257,859 person-years follow-up on mortality. A total of 4,833 participants died, of these 1,075 from coronary heart disease and 1,552 of cancer. Compared with non-drinkers, light drinkers who avoided wine, had a relative risk of death from all causes of 0.90 (0.82-0.99) and those who drank wine had a relative risk of 0.66 (0.55-0.77). Heavy drinkers who avoided wine were at higher risk of death from all causes than were heavy drinkers who included wine in their alcohol intake. Wine drinkers had significantly lower mortality from both coronary heart disease and cancer than did non-wine drinkers ($p=0.007$ and $p=0.004$, respectively).

In conclusion, wine intake may have a beneficial effect on allcause mortality that is additive to that of alcohol. This effect may be attributable to a reduction in death from both coronary heart disease and cancer.

Correspondence: Morten Grønbaek, Hovedstadens Center for Prospektive Befolkningsstudier, Center for Epidemiologisk Grundforskning ved Institut for Sygdomsforebyggelse, H:S Kommunehospital, 1399 København K (mg@ipm.hosp.dk)