

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V11200854

Alkoholrelateret sygelighed og dødelighed

Ulrik Becker & Janne Tolstrup

Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V11200854

HOVEDBUDSKABER

- Alkohol er årsag til knap 4.000 dødsfald årligt og kan forårsage sygdomme i alle organsystemer.
- Et lille alkoholforbrug indebærer en lille risiko. Der er små kønsforskelle og få undersøgelser af drikkemønsterets betydning.
- De socialt udsatte er i størst risiko for alkoholrelaterede skader.

Alkohol er helt eller delvist årsag til mere end 200 tilstande og sygdomme [1-4] med store både menneskelige og økonomiske konsekvenser for den enkelte, for familien og for samfundet. Der er tale om både akutte skader og kroniske skader, som udvikles sent efter mange års alkoholforbrug. WHO vurderer, at alkohol udgør et af de allerstørste sundhedsproblemer af betydning for sygdomsbyrden i lande som Danmark.

Sammenhængen mellem alkoholforbrug og kræft og leversygdomme behandles i andre artikler. Denne artikel handler ikke om detaljerede sammenhænge mellem alkoholforbrug og enkelte sygdomme, men vi gennemgår nogle nyere overordnede videnskabelige resultater om alkoholrelateret dødelighed og sygelighed.

DØDELIGHED

Stockwell et al [5] analyserede 87 prospektive kohortestudier og fandt ikke en sammenhæng mellem et lavt eller moderat alkoholforbrug (1,30-44 g/dag) svarende til op til 3-4 genstande pr. dag (1 genstand = 12 g alkohol) og dødelighed af alle årsager. Et højt (45-64 g/dag) og meget højt (≥ 65 g/dag) eller $\geq 3,8$ -5,4 genstande/dag var derimod associeret med en øget risiko for dødelighed med en relativ risiko (RR) på henholdsvis 1,24 (95% konfidens-interval (KI): 1,12-1,37) og 1,44 (95% KI: 1,30-1,60) sammenlignet med dem, der var afholdende. Hvis der kun blev inkluderet høj kvalitetsstudier, var der kun en øget dødelighed ved et meget højt indtag (≥ 65 g/dag) (RR = 1,58 (95% KI: 1,05-2,38)). Der var ikke forskel på risikoen hos mænd og kvinder.

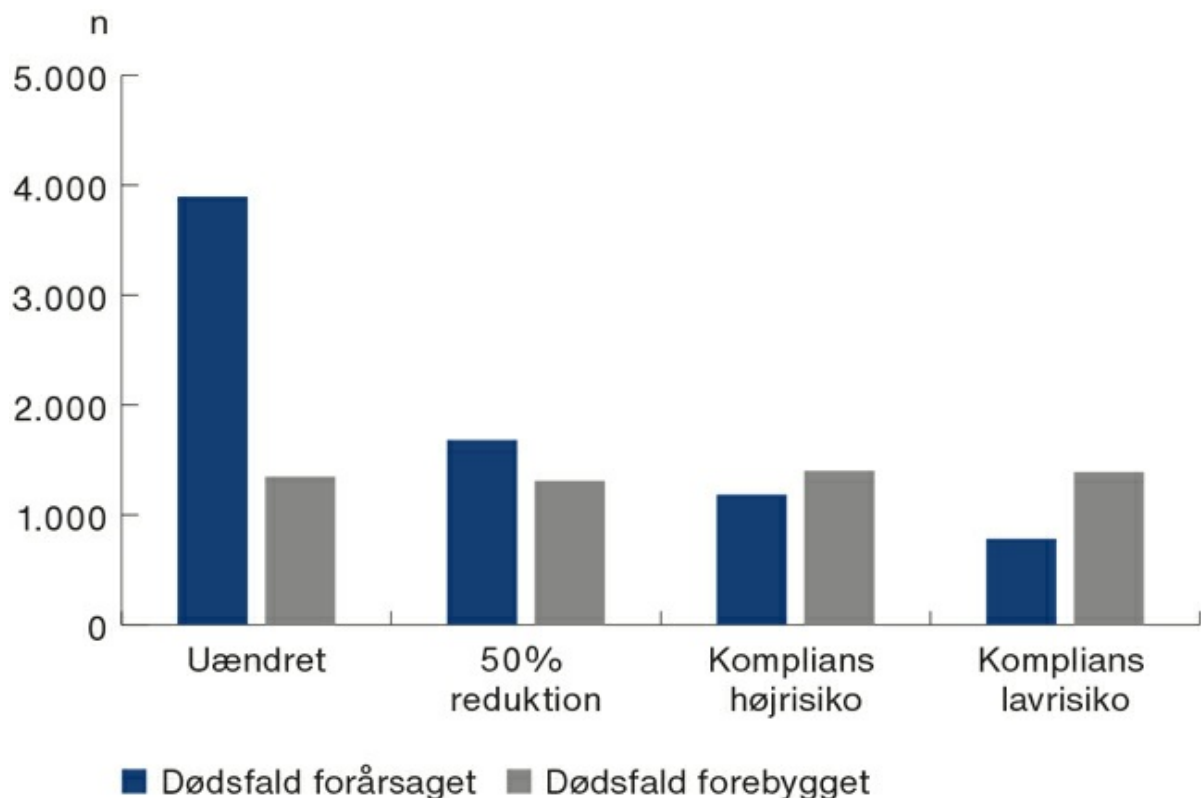
Wang et al observerede en J-formet dosis-respons-sammenhæng mellem alkoholindtag og dødelighed for både mænd og kvinder [6]. Der var en signifikant lavere risiko for død af alle årsager ved et alkoholindtag på henholdsvis 10 g og 25 g/dag, det vil sige op til ca. to genstande pr. dag sammenlignet med afholdenhed.

Jayasekara et al [7] fandt også en J-formet sammenhæng mellem alkoholforbrug og dødelighed blandt mænd [7]. *Wood et al* publicerede i 2018 en meget omtalt artikel i *The Lancet* [8], hvor de havde analyseret næsten 600.000 individer. De fandt lavest risiko hos dem, der havde et alkoholforbrug på < 100 g/uge, sammenlignet med dem, der drak < 25 g/uge. Derfra steg risikoen for død jævnt. I undersøgelsen blev de, der slet ikke drak, ekskluderet. Forskellene på resultaterne i disse studier beror formentlig væsentligst på forskellige måder at justere analyserne for konfoundere på.

Hvis man alene så på kardiovaskulær dødelighed, var der en J-formet risikofunktion med den laveste risiko ved et forbrug på ca. 100 g alkohol pr. uge. Risikoen steg først ved et forbrug på > 300 g alkohol svarende til 25 genstande pr. uge sammenlignet med dem, der drak mindre end 25 g pr. uge [8]. I den yderste ende af spektret er det påvist, at alkoholafhængige har en 2-3 gange højere dødelighed fra diagnosetidspunktet end en matchet kontrolgruppe [9].

Dansk forskning, der var baseret på fordeling af danskernes alkoholforbrug i 2010 og alkoholrelaterede ætiologiske fraktioner, viste, at et estimeret antal på 4.000 dødsfald om året kunne tilskrives danskernes alkoholvaner (5,0% af alle dødsfald hos kvinder og 9,5% af alle dødsfald hos mænd) [10]. De klassiske alkoholrelaterede sygdomme, som alle kender (pancreas- og leversygdomme) udgjorde kun ca. 20% af dødsfaldene [10]. Størstedelen af de estimerede alkoholrelaterede dødsfald ses blandt personer med et højt alkoholindtag (henholdsvis > 21 og > 14 genstande om ugen for mænd og kvinder). Hvis alle danskeres alkoholindtag var under den nuværende højrisikogrænse på > 21 og > 14 genstande pr. uge for henholdsvis mænd og kvinder og uden forekomst af rusdrikning, ville antallet af dødsfald, der er forårsaget af alkohol, falde med 70% til ca. 1.190, og antallet af dødsfald, der var forebygget af alkohol, ville stige med 4% til ca. 1.400 (**Figur 1**). Den største reduktion af dødsfald ville man opnå, hvis alle danskere holdt sig under højrisikogrænserne, mens det kun ville medføre en mindre yderligere reduktion i antallet af døde, hvis alle holdt sig under lavrisikogrænserne (henholdsvis > 14 og > 7 genstande om ugen for mænd og kvinder) [10].

FIGUR 1 Alkoholrelateret dødelighed ved forskellige scenarier for alkoholforbrug. Dødsfald forårsaget af og forebygget af alkohol ved forskellige hypotetiske forbrugsmønstre: Uændret forbrug, 50% reduktion – dvs. at alle reducerer deres alkoholforbrug med 50%, overholdelse af højriskogrænse (henholdsvis 14 og 21 genstande pr. uge for kvinder og mænd) og overholdelse af lavriskogrænse (henholdsvis syv og 14 genstande pr. uge for kvinder og mænd). Data fra [10].



Tiårsdødeligheden hos 26.716 mænd og 12.169 kvinder, der var indlagt med alkoholintoksikation, skadeligt alkoholforbrug eller alkoholafhængighed var henholdsvis 29% (95% KI: 28-30) og 26% (95% KI 24-27) [11]. For manges vedkommende havde der været adskillige yderligere indlæggelser, så der havde i forløbet været mange muligheder for at intervenere over for alkoholproblemet.

SYGELIGHED

Der er en meget omfattende litteratur om sammenhængen mellem alkoholforbrug og sygelighed. I dette afsnit har vi valgt at se på nogle meget omtalte, nyligt publicerede studier om alkoholrelateret sygelighed.

Konfoundere, som er selvstændige årsager til udfaldet og samtidig er associeret med eksponeringen – i dette tilfælde alkoholindtag. Et eksempel kunne være rygning, som er en selvstændig risikofaktor for udvikling af

hjertesygdom, og personer, som drikker meget, ryger også mere (i gennemsnit) end personer, som drikker mindre. For at vurdere en årsagssammenhæng mellem alkoholindtag og hjertesygdom er det således relevant at kontrollere analyserne for rygning. Det varierer meget, i hvor stor udstrækning man i de forskellige studier har taget højde for konfounding, og konfounding er et problem i klassiske epidemiologiske studier. For at løse dette problem har en ny metodologi tiltrukket sig betydelig opmærksomhed – de såkaldte mendelsk randomiserede (MR)-studier. Det er også foreslået at kalde dem for genetisk instrument-variabel-analyser [12], hvor man anvender en instrumentvariabel i form af arvelige varianter associeret til forbrug af alkohol, som i sagens natur ikke ændres efter konceptionen [13]. *Holmes et al* [14] analyserede individuelle data fra 54 epidemiologiske studier med i alt 261.991 deltagere af europæisk oprindelse. Studiets resultater bekræftede, at en variant af ADH1B-genet var associeret med lavere alkoholforbrug, men også med en række andre risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom. Man kunne ikke bekræfte en kausal sammenhæng mellem et lavt eller moderat alkoholindtag og risiko for hjerte-kar-sygdomme [14].

Når man skal vurdere resultater af MR-studier, skal man holde sig for øje, at kun en mindre del af variationen i alkoholindtag kan forklares af de anvendte genetiske variabler. Resultaterne kan i lighed med resultater fra andre observationelle studier ikke direkte fortolkes som kausale. Det er ikke alene alkoholforbruget, der er associeret med et givet helbredsmål, men også drikkefrekvens og indtag pr. drikkeepisode. De tre dimensioner kan ikke adskilles i MR-studier. Man skal være sikker på, at der ikke er nogen faktorer, der forstyrrer sammenhængen med det helbredsmål, man undersøger, og den arvelige faktor skal påvirke den helbredstilstand, man undersøger, alene via forskellen i alkoholforbrug. Det er vanskeligt at sikre, fordi effekterne af forskellige arvelige varianter ofte ikke eller kun delvist er kendt. *Drogan et al* [15] foretog en metaanalyse af betydningen af alkoholindtag, genetiske varianter i *ADH* og risiko for hjerte-kar-sygdomme. I dette studie fandt man ikke nogen association mellem alkoholdehydrogenase-genotyper og risiko for hjerte-kar-sygdom [15].

I et andet omtalt studie, publiceret i 2018, undersøgte *Griswold et al* betydningen af alkoholforbrug for sygdomsbyrden i 195 lande og områder [16]. Baseret på data fra 592 prospektive og retrospektive studier blev der udført dosis-respons-metaanalyser af den RR, der er forbundet med alkoholindtag i relation til 23 forskellige somatiske diagnoser (28 mio. individer og 649.000 cases. Sygdomsbyrden, der kan tilskrives alkoholindtag i form af dødelighed og sygdomsjusterede leveår (DALY), blev beregnet og viste ingen sundhedsgevinst ved et lavt alkoholindtag, når der blev inddraget information fra alle de udvalgte udfaldsmål [16]. Ved omregning til en genstand defineret som 12 g ren alkohol var RR for at få et af disse 23 udfaldsmål inden for et år ved et alkoholindtag på henholdsvis en, to og fem genstande/dag sammenlignet med RR hos dem, der ikke drak: RR = 1,02 (95% KI: 0,99-1,05), RR = 1,10 (95% KI: 1,06-1,15) og RR = 1,51 (95% KI: 1,43-1,59) [17].

Der er fundet en øget RR for atrieflimren ved et alkoholindtag på ≥ 3 genstande/dag samlet for begge køn [18] sammenlignet med intet eller et lille alkoholindtag. Sammenhængen mellem alkoholforbrug og risiko for blodprop i hjernen var J-formet, mens et stigende alkoholindtag var associeret med en øget RR for hjerneblødning [19]. Hos mænd er der fundet en øget risiko for forhøjet blodtryk ved et indtag af alkohol på $\geq 1-2$ genstande/dag sammenlignet med dem, der var afholdende [20], ligesom der er fundet en stigende risiko for kronisk betændelse i bugspytkirtlen samlet for mænd og kvinder ved stigende alkoholindtag [21]. Desuden er der fundet lavere risiko for type 2-diabetes hos kvinder med et alkoholforbrug på $< ca. 6$ genstande/dag (< 71 g/dag) end hos kvinder, der var afholdende [22].

ANDRE FAKTORERS BETYDNING FOR ALKOHOLRELATERET SYGELIGHED OG DØDELIGHED

Køn

Wang *et al* [6] fandt, at der ikke var signifikant forskel i risiko ved et indtag på henholdsvis 10, 25 og 50 g alkohol/dag, når risikoen for alkoholrelateret dødelighed af alle årsager blev sammenlignet mellem kvinder og mænd, mens et alkoholindtag på ≥ 75 g/dag var forbundet med en højere risiko for død af alle årsager for kvinder end for mænd [6]. For enkelte af de helbredsrelaterede udfaldsmål blev der observeret en forskel i RR mellem kønnene. Eksempelvis havde mænd, men ikke kvinder en øget RR for udvikling af tyk- og endetarmskræft ved et moderat eller højt alkoholindtag [23], mens der var større risiko for udvikling af levercirrose hos kvinder end hos mænd ved et hvilket som helst alkoholindtag [24]. Hvor konsistente kønsforskelle er i studier for forskellige helbredsmål, varierer imidlertid.

Alder

Det er meget sparsomt belyst, om der er differentierede helbredssekvenser for specifikke aldersgrupper. Der er ingen tvivl om, at alkoholrelateret sygelighed og dødelighed er meget forskellig i forskellige aldersgrupper. Hos unge er konsekvenserne præget af beruselse som ulykker, traumer, vold og uønsket sex, mens det hos ældre drejer sig om de kendte alkoholrelaterede sygdomme, men også forværring af komorbide tilstande og interaktioner mellem alkohol og farmakologisk behandling med psykofarmaka. Den J-formede kurve bliver mere og mere fremtrædende med stigende alder, hvilket kan indikere, at der blandt ældre sammenlignet med yngre er betydelige gavnlige effekter.

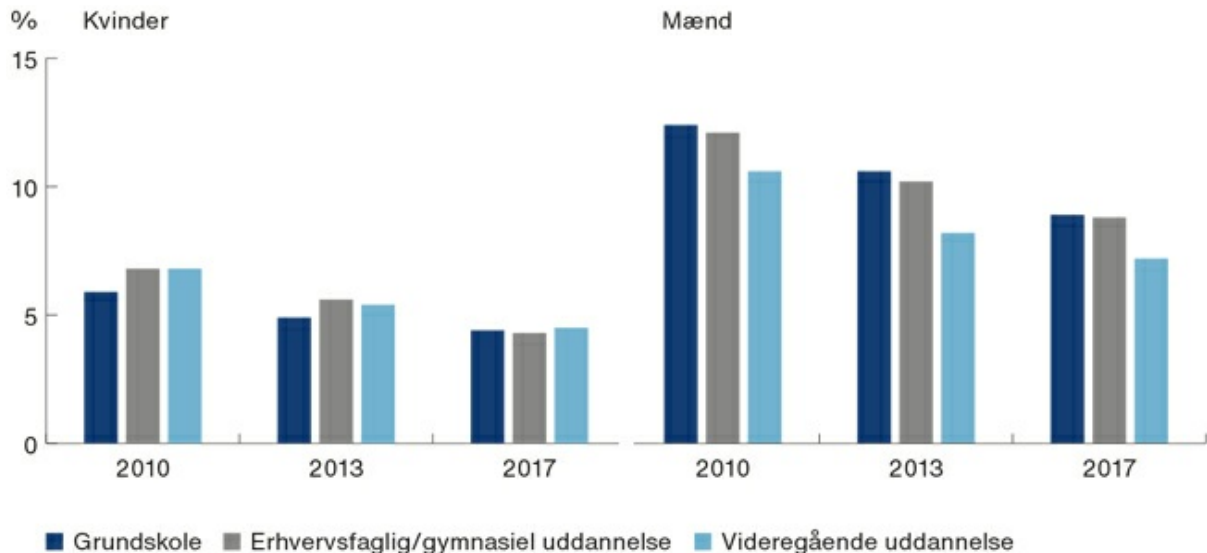
Drikkemønster

To nyligt publicerede metaanalyser i relation til helbredsmålet iskæmisk hjertesygdom viste, at den reducerede risiko for iskæmisk hjertesygdom associeret med alkoholforbrug ikke var til stede blandt personer med et episodisk højt alkoholforbrug (rusdrikning) [25, 26]. Generelt er der et ringe evidensgrundlag for betydningen af drikkemønster for andre helbredsmål.

Social ulighed

I et nyligt publiceret systematisk review har man set på evidens for effekten af alkoholforbrug og drikkemønster på den sociale ulighed i dødelighed [27]. Det ser ud til, at drikkemønsteret mere end alkoholforbrugets størrelse har betydning for den sociale ulighed i alkoholskader [28]. Alkoholrelaterede skader er overrepræsenterede blandt dem, der har lavest social status – det såkaldte alcohol-harm-paradoks, selvom der ikke er nogen klar social gradient i alkoholforbrugets fordeling over sociale strata (Figur 2). Nogle udenlandske studier tyder på, at koncentrationen af udskænkingssteder er størst i områder, hvor der bor flest socialt dårligt stillede. Prisen på alkohol ser ud til at have størst betydning for de dårligst socialt stillede, og formentlig har social stratificering også betydning for adgang til sundhedsvæsenet og mulighederne for at udnytte sundhedstilbud. Man ved meget lidt om interventioner, som kan ændre denne sociale ulighed, men de første analyser efter indførelsen af minimumspriser på alkohol i Skotland viser, at der for det første er effekt af minimumspriser, og for det andet at effekten ser ud til at være størst blandt dem, der har dårligst socioøkonomiske forhold [30].

FIGUR 2 Sammenhængen mellem andelen, der overskrider Sundhedsstyrelsens højriskogrænse i forbindelse med alkoholindtagelse i løbet af en typisk uge, og uddannelsesniveau blandt kvinder og mænd på ≥ 30 år i 2010, 2013 og 2017. Data fra [30].



Korrespondance Ulrik Becker. E-mail ulbe@sdu.dk

Antaget 16. februar 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 5. april 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V11200854

SUMMARY

Alcohol-related morbidity and mortality

Ulrik Becker & Janne Tolstrup

Ugeskr Læger 2021;183:V11200854

Approximately 4,000 deaths are associated with a high alcohol intake in Denmark, most of them among individuals drinking more than the defined safe alcohol limits in Denmark (i.e. 14 drinks (12 g alcohol) per week for women and 21 drinks per week for men). Recent reviews and meta-analyses have generally shown an increasing mortality and morbidity in relation to a number of malignant diseases, while studies on cardiovascular disease often show a J-shaped risk function. Overall analysis of risk across health-related outcomes show that light alcohol intake (1 drink/day) is associated with a very small increase in relative risk. These facts are discussed in this review.

REFERENCER

1. Rehm J, Baliunas D, Borges GL et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of Ugeskr Læger 2021;183:V11200854

- disease: an overview. *Addiction* 2010;105:817-43.
2. Rehm J, Room R, Graham K et al. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. *Addiction* 2003;98:1209-28.
 3. Shield KD, Parry C, Rehm J. Chronic diseases and conditions related to alcohol use. *Alcohol Res* 2013;35:155-73.
 4. Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization, 2018.
 5. Stockwell T, Zhao J, Panwar S et al. Do "moderate" drinkers have reduced mortality risk? *J Stud Alcohol Drugs* 2016;77:185-98.
 6. Wang C, Xue H, Wang Q et al. Effect of drinking on all-cause mortality in women compared with men: a meta-analysis. *J Womens Health* 2014;23:373-81.
 7. Jayasekara H, English DR, Room R et al. Alcohol consumption over time and risk of death: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014;179:1049-59.
 8. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599&912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513-23.
 9. Holst C, Tolstrup JS, Sørensen HJ et al. Alcohol dependence and risk of somatic diseases and mortality: a cohort study in 19 002 men and women attending alcohol treatment. *Addiction* 2017;112:1358-66.
 10. Eliassen M, Becker U, Grønbaek M et al. Alcohol-attributable and alcohol-preventable mortality in Denmark: an analysis of which intake levels contribute most to alcohol's harmful and beneficial effects. *Eur J Epidemiol* 2014;29:15-26.
 11. Askgaard G, Leon DA, Deleuran T et al. Hospital admissions and mortality in the 15 years after a first-time hospital contact with an alcohol problem: a prospective cohort study using the entire Danish population. *Int J Epidemiol* 2020;49:94-102.
 12. Mukamal KJ, Stampfer MJ, Rimm EB. Genetic instrumental variable analysis: time to call mendelian randomization what it is. *Eur J Epidemiol* 2020;35:93-7.
 13. Davies NM, Holmes MV, Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians. *BMJ* 2018;362:k601.
 14. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014;349:g4164.
 15. Drogan D, Sheldrick AJ, Schutze M et al. Alcohol consumption, genetic variants in alcohol dehydrogenases, and risk of cardiovascular diseases: a prospective study and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e32176.
 16. Collaborators GA. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:1015-35.
 17. Griswold M. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:1015-35.
 18. Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD et al. Alcohol and incident atrial fibrillation – a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;246:46-52.
 19. Larsson SC, Wallin A, Wolk A et al. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2016;14:178.
 20. Roerecke M, Tobe SW, Kaczorowski J et al. Sex-specific associations between alcohol consumption and incidence of hypertension: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Am Heart Assoc* 2018;7:27.
 21. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol consumption as a risk factor for acute and chronic pancreatitis: a systematic review and a series of meta-analyses. *EBioMedicine* 2015;2:1996-2002.
 22. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than 1.9 million individuals from 38 observational studies. *Diabetes Care* 2015;38:1804-12.
 23. Bagnardi V, Rota M, Botteri E et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 2015;112:580-93.
 24. Roerecke M, Vafaei A, Hasan OSM et al. Alcohol consumption and risk of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1574-86.
 25. Roerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2010;171:633-44.
 26. Roerecke M, Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-

analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC Med* 2014;12:182.

27. Probst C, Kilian C, Sanchez S et al. The role of alcohol use and drinking patterns in socioeconomic inequalities in mortality: a systematic review. *Lancet Public Health* 2020;5:e324-e332.
28. Katikireddi SV, Whitley E, Lewsey J et al. Socioeconomic status as an effect modifier of alcohol consumption and harm: analysis of linked cohort data. *Lancet Public Health* 2017;2:e267-e276.
29. O'Donnell A, Anderson P, Jane-Llopis E et al. Immediate impact of minimum unit pricing on alcohol purchases in Scotland: controlled interrupted time series analysis for 2015-18. *BMJ* 2019;366:l5274.
30. Social ulighed i sundhed og sygdom. Udviklingen i Danmark i perioden 2010-2017. Sundhedsstyrelsen, 2020.