

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Korrespondance: *Niels de Fine Olivarius*, Forskningsenheden for Almen Praksis i København, Københavns Universitet, Center for Sundhed og Samfund, Øster Farimagsgade 5, Postboks 2099, DK-1014 København K.  
E-mail: no@gpract.ku.dk

Antaget: 22. august 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

This article is based on a study first reported in the *Diabetologia* 2006;49:2058-67.

Taksigelser: En varm tak rettes til de deltagende patienter og praktiserende læger. Hovedfinansieringskilder: Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, Fonden vedrørende forskning i almen praksis og sundhedsvæsenet i øvrigt, Sygekassernes Helsefond, Sundhedsministeriets Sundhedspulje, Novo Nordisk Farmaka Danmark A/S og Apotekerfonden af 1991.

#### Litteratur

1. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6(suppl 2):51S-209S.
2. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
3. de Fine Olivarius N, Beck-Nielsen H, Andreasen AH et al. Randomised controlled trial of structured personal care of type 2 diabetes mellitus. *BMJ* 2001;323:970-5.
4. Cnaan A, Laird NM, Slasor P. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Stat Med* 1997;16:2349-80.
5. Blackburn GI. How much weight loss? I: Angel A, Anderson H, Bouchard C et al, red. *Progress in obesity research*. London: John Libbey, 1996:621-5.
6. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study. VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991;34:877-90.
7. Brown SA, Upchurch S, Anding R et al. Promoting weight loss in type II diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:613-24.
8. Hadden DR, Blair ALT, Wilson EA et al. Natural history of diabetes presenting age 40-69 years – a prospective study of the influence of intensive dietary therapy. *Q J Med* 1986;59:579-98.
9. Kinmonth AL, Woodcock A, Griffin S et al. Randomised controlled trial of patient centred care of diabetes in general practice: impact on current wellbeing and future disease risk. The Diabetes Care From Diagnosis Research Team. *BMJ* 1998;317:1202-8.
10. McGuire MT, Wing RR, Hill JO. The prevalence of weight loss maintenance among American adults. *Int J Obes* 1999;23:1314-9.

## En prospektiv undersøgelse af drikkemønster og koronar hjertesygdom blandt midaldrende danske mænd og kvinder – sekundærpublikation

Forskningsassistent Janne S. Tolstrup,  
forskningsassistent Majken K. Jensen,  
afdelingsleder Anne M. Tjønneland, forskningsleder Kim Overvad,  
seniorforsker Kenneth J. Mukamal &  
forskningsleder Morten Grønbech

Statens Institut for Folkesundhed, Center for Alkoholforskning, og  
Kræftens Bekæmpelse, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning

#### Resume

Personer med et moderat alkoholforbrug har lavere risiko for at få hjertesygdomme end afholdende personer. Vi har undersøgt, om drikkefrekvensen har betydning for denne sammenhæng. For mænd fandt vi, at hyppigt alkoholindtag var forbundet med en lav risiko for koronar hjertesygdom uafhængigt af det samlede ugentlige alkoholforbrug. For kvinder fandt vi, at det samlede ugentlige alkoholforbrug var forbundet med en lav risiko for koronar hjertesygdom uafhængigt af drikkefrekvensen. Disse kønsforskelle i alkohols betydning for hjertesygdom fortjener yderligere forskning.

Alkoholmængdens betydning for en lavere risiko for koronar hjertesygdom sammenlignet med betydningen af afholdenhed er observeret i forskellige studier [1]. Alkoholdrikkemønstret, der kan beskrives som det at drikke et vist antal

genstande ad gangen eller som, hvor ofte man drikker, er ikke nær så velundersøgt. Resultater fra et studie blandt amerikanske mænd tyder på, at alkoholfrekvensen er vigtigere end alkoholmængden – jo hyppigere mændene indtog alkohol, desto lavere var deres risiko for hjertesygdom [2]. Der findes ikke tilsvarende danske studier eller studier, som involverer kvinder, og det er derfor uvist, om resultaterne for mænd også gælder for kvinder. Der er visse kønsforskelle i alkoholmetabolismen – mænds *first pass*-metabolisme er mere effektiv end kvinders, og kvinder udskiller generelt alkohol lidt hurtigere end mænd [3]. Desuden øger alkohol østrogenniveauet hos kvinder, hvilket kan spille ind på sammenhængen mellem alkohol og risiko for hjertesygdom [4].

Vi har anvendt data fra en befolkningsbaseret kohorte af midaldrende danskere for at undersøge sammenhængen mellem alkoholdrikkemønster og risiko for koronar hjertesygdom blandt både kvinder og mænd.

#### Materiale og metoder

Nærværende studie bygger på en dansk helbredsundersøgelse, Kost, kræft og helbred, som er nærmere beskrevet andetsteds [5]. Som en del af denne undersøgelse blev deltagere spurgt om deres alkoholvaner – både om hvor meget og hvor hyppigt, de sædvanligvis indtog alkohol.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Patienter med koronar hjertesygdom blev identificeret ved hjælp af Landspatientregisteret og Dødsårsagsregistret (diagnosekoder 410-414 i ICD 8 og I20-I25 i ICD 10). For at minimere risikoen for at inkludere prævalente tilfælde blev deltagere med kardiovaskulær sygdom (koronar hjertesygdom, slagtilfælde, arytmi, hjerteinsufficiens og perifer aterosklerose) ved studiets begyndelse ekskluderet. Opfølgningstiden var fra inklusionstidspunktet (1993-1997) og indtil dato for koronar hjertesygdom (n=2.113), død af anden årsag (n=1.483), emigration (n=183), andet bortfald (n=3) eller den 1. januar 2002.

Sammenhængen mellem alkoholvariable og koronar hjertesygdom blev estimeret ved Cox-analyse med personalders som underliggende tidsakse. Analyserne inkluderede kendte risikofaktorer for koronar hjertesygdom såsom skoleuddannelse, rygning, fysisk aktivitet, *body mass index*, indtag af frugt, grønsager, fisk og mættet fedt. Test for lineær tendens i alkoholmængden blev udført ved at inddrage den mediane værdi inden for kategorierne som en kontinuert variabel. For drikkefrekvens blev testen for lineær tendens udført ved at tildele en talværdi til hver kategori (<1 dag pr. uge blev tildelt 0,5; 1 dag pr. uge blev tildelt 1; 2-4 dage pr. uge blev tildelt 3; 5-6 dage pr. uge blev tildelt 5,5 og 7 dage pr. uge blev tildelt 7). Deltagere, som slet ikke drak alkohol (afholdende), blev ikke inkluderet i tendenstestene, fordi nogle af disse kunne være tidligere storforbrugere af alkohol eller måske var blevet afholdende som konsekvens af en dårlig helbredsstatus [6]. Dette ville medføre en falsk forhøjet risiko i denne kategori. I alt havde 25.052 mænd og 28.448 kvinder afgivet information om alkoholforbrug og øvrige livsstilsvaner og var fri for kardiovaskulær sygdom ved studiestart. De udgør derfor den endelige studiepopulation.

## Resultater

Deltagere, som drak alkohol sjældent (<1 dag om ugen), og deltagere, som drak alkohol dagligt, var generelt oftere rygere, havde gået kortere tid i skole og spiste færre grønsager end deltagere, som drak alkohol jævnlige (1-6 af ugens dage) (Tabel 1). Mænd drak generelt mere alkohol, var oftere rygere og spiste færre grønsager end kvinder. I løbet af opfølgningstiden på gennemsnitligt 5,7 år opstod der 2.032

førstegangstilfælde af koronar hjertesygdom (1.283 mænd og 749 kvinder). Dette antal var i overensstemmelse med det forventede antal tilfælde beregnet ud fra aldersspecifikke incidensrater for den generelle danske befolkning i samme periode ( $p>0,10$ ).

Blandt mænd observerede vi en stærk sammenhæng mellem høj drikkefrekvens og lav risiko for koronar hjertesygdom, og denne sammenhæng blev observeret på tværs af kategorier af det samlede ugentlige alkoholforbrug (Figur 1A). For fastholdt drikkefrekvens var der derimod ingen sammenhæng mellem det ugentlige forbrug og risikoen for sygdom (Figur 1B). For kvinder forholdt det sig lige modsat: For fastholdt ugentligt forbrug var der ingen sammenhæng mellem drikkefrekvens og risiko for koronar hjertesygdom (Figur 1C), mens der for fastholdt drikkefrekvens var en sammenhæng mellem stort ugentligt forbrug og lav risiko for sygdom (Figur 1D). Der var statistisk signifikant interaktion mellem køn og drikkefrekvens på risiko for koronar hjertesygdom ( $p=0,02$ ).

Eventuelle prækliniske symptomer på koronar hjertesygdom ved studiets begyndelse hos nogle deltagere kan have medført ændrede alkoholvaner blandt disse, hvilket kunne forårsage bias i resultaterne. Derfor udførte vi analyser hvor tidlige (defineret som tilfælde, der opstod inden for de to første år i opfølgningstiden, n=200 kvinder og n=381 mænd) og senere sygdomstilfælde (tilfælde, der opstod efter de to første år, n=549 kvinder og n=902 mænd) blev analyseret separat. Sammenlignelige resultater blev fundet i de to grupper for både mænd og kvinder.

## Diskussion

Blandt de mere end 50.000 deltagere i Kost, kræft og helbreds kohorten fandt vi en stærk sammenhæng mellem høj drikkefrekvens og lav risiko for koronar hjertesygdom blandt mænd. Denne sammenhæng syntes at være uafhængig af det samlede ugentlige alkoholforbrug. For kvinder fandt vi derimod, at det samlede ugentlige forbrug var en stærk prædiktor for en lavere risiko for koronar hjertesygdom, som syntes at være uafhængig af drikkefrekvensen.

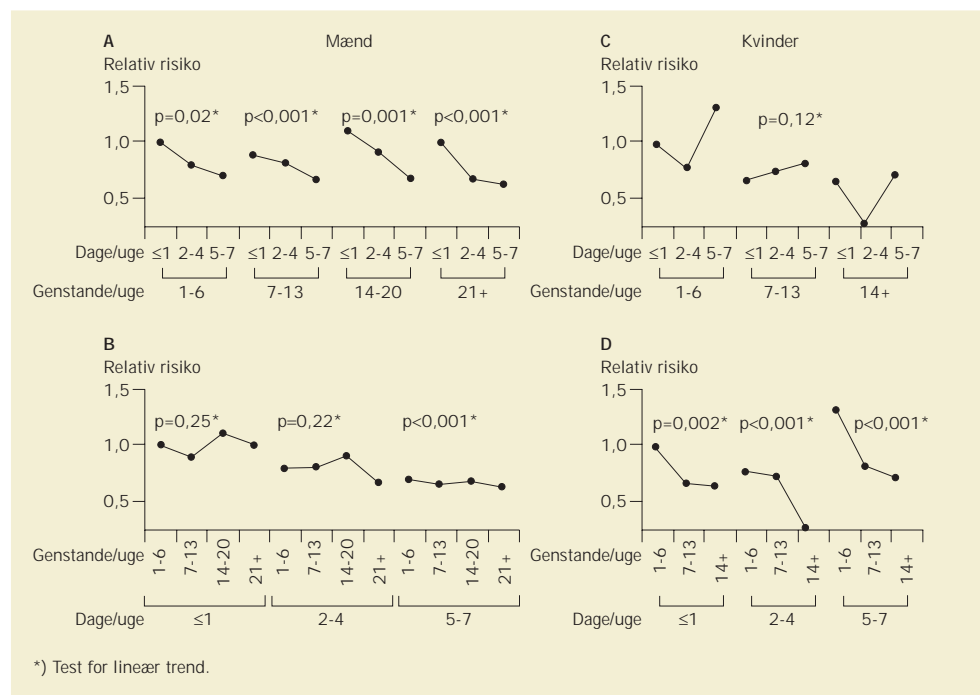
Vores undersøgelse er begrænset af, at undersøgelsesdel-

Tabel 1. Fordeling af udvalgte risikofaktorer på drikkefrekvens ved indgang i studiet »Kost, kræft og helbred«, n=53.500.

	Drikkefrekvens, dage pr. uge, der drikkes alkohol											
	mænd						kvinder					
	0	<1	1	2-4	5-6	7	0	<1	1	2-4	5-6	7
Antal	390	2.464	2.282	8.718	4.300	6.898	613	7.160	4.320	9.373	3.117	3.865
Antal genstande pr. uge, medianværdi	0	1,6	4,5	8,9	18,7	26,3	0	1,0	3,5	6,6	12,7	19,1
Nuværende rygere, %	49	44	35	34	35	47	41	36	29	27	31	43
<7 års skolegang, %	39	48	39	33	28	32	44	43	34	26	19	23
Body mass index > 30 kg/m <sup>2</sup> , %	14	19	16	14	14	14	22	21	15	11	8,7	8,7
Gram dagligt grønsagsindtag, medianværdi	136	130	145	157	162	149	146	157	169	178	186	172

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Figur 1. Relative risici for koronar hjertesygdom blandt mænd og kvinder i forhold til mængde af alkohol (A og C) og frekvens af alkoholforbrug (B og D).



tagerne muligvis ikke er repræsentative for den generelle danske befolkning, da kun 35% af de inviterede valgte at være med i undersøgelsen. Personer, der vælger at være med i et studie om kost- og livsstilsfaktorer, har muligvis en anden risikoprofil og et bedre helbred end personer, som afslår. Incidensen af koronar hjertesygdom i løbet af studiets opfølgningstid adskilte sig dog ikke fra incidensen i den generelle befolkning.

Vi kan ikke udelukke, at deltagere med tidlige symptomer på hjertesygdom ved studiets begyndelse kan have sænket frekvensen af alkoholforbrug eller reduceret mængden af alkohol, hvilket kunne forklare de omvendte sammenhænge. Der er dog ikke noget, der tyder på, at en sådan bias er betydelig, idet resultaterne kunne genfindes, når sene sygdomstilfælde blev analyseret separat.

Drikkefrekvensen syntes at betyde mere end mængden af alkohol hos mænd, hvilket er i overensstemmelse med resultater fra et andet studie [2]. For kvinder syntes drikkefrekvensen derimod ikke at være forbundet med risiko for koronar hjertesygdom. Antallet af tilfælde blandt kvinder var langt mindre end blandt mænd, og resultaterne for kvinder er derfor mindre sikre end resultaterne for mænd.

Den observerede interaktion mellem køn og drikkefrekvens kan have flere årsager. En mulig forklaring er køns-specifikke alkoholvaner, såsom at drikke alkohol ved måltiderne. Det kan ikke udelukkes, at mænd, der drikker frekvent, er mere tilbøjelige til at drikke ved måltiderne end kvinder, der drikker frekvent. Den gavnlige effekt af at indtage alkohol i forbindelse med måltider er dog kontroversiel og ikke fundet i alle studier [2]. Derudover er der forskelle i

mænd og kvinders alkoholkinetik, hvilket også kan være en mulig forklaring [3].

Sammenhængen mellem alkohol og hjertesygdom hos kvinder modificeres muligvis af menopausestatus. Endogene østrogener har en gavnlige effekt på hjerte-kar-systemet, hvilket i nogen grad beskytter kvinder mod koronar hjertesygdom indtil efter menopause.

Det er foreslået, at et moderat alkoholforbrug øger østrogenniveauet, hvilket delvist kan forklare alkohols gavnlige virkning [4]. Kun 17% af kvinderne i denne kohorte var præmenopausale ved studiets begyndelse, og der opstod yderst få tilfælde blandt dem. Vi havde derfor ikke tilstrækkelig statistisk styrke til at kunne estimere betydningen af menopausestatus, og vores resultater kan være forbeholdt postmenopausale kvinder.

Den omvendte sammenhæng mellem alkohol og koronar hjertesygdom kan forklares af forskellige biologiske mekanismer, herunder effekt på højdensitetslipoprotein (HDL)-niveauet, lavere fibrinogenniveau og reduceret trombocyt-aggregering [7, 8]. Alkohol har dog også potentielle uønskede virkninger, såsom øget systolisk blodtryk og forhøjet triglyceridniveau [9]. Spørgsmålet er, om balancen mellem alkohols gavnlige og skadelige virkninger er påvirket af drikkemønsteret.

Det er også vigtigt at erindre de negative helbredskonsekvenser af alkohol. Et stort alkoholforbrug er forbundet med mange kritiske tilstande såsom leversygdomme, cancer, trafikulykker og voldsepisoder, og den generelle dødelighed er øget blandt personer med et højt alkoholforbrug. Ved høje alkoholindtag overstiger de skadelige effekter af alkohol såle-

des langt de gavnlige. Ydermere er den gavnlige virkning af alkohol i al sandsynlighed forbeholdt midaldrende og ældre personer. Den omvendte sammenhæng mellem alkohol og koronar hjertesygdom skal derfor vurderes i denne kontekst, når der skal gives råd til den generelle befolkning om forsvarlige alkoholvaner.

Korrespondance: Janne S. Tolstrup, Center for Alkoholforskning, Statens Institut for Folkesundhed, DK-1399 København K. E-mail: jst@niph.dk

Antaget: 11. september 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Dette studie blev støttet af Helsefonden, Indenrigs- og Sundhedsministeriet, Kræftens Bekæmpelse og Sundhedsstyrelsen.

This article is based on a study first reported in the BMJ 2006;27:1244-8.

#### Litteratur

1. Flesch M, Rosenkranz S, Erdmann E et al. Alcohol and the risk of myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 2001;96:128-35.
2. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *New Engl J Med* 2003;348:109-18.
3. Mumenthaler MS, Taylor JL, O'Hara R et al. Gender differences in moderate drinking effects. *Alcohol Res Health* 1999;23:55-64.
4. Register TC, Cline JM, Shively CA. Health issues in postmenopausal women who drink. *Alcohol Res Health* 2002;26:299-307.
5. Tjønneland AM, Overvad OK. Kost, kræft og helbred. *Ugeskr Læger* 2000;162:350-4.
6. Shaper AG. Mortality and alcohol consumption. *BMJ* 1995;310:325.
7. Agarwal DP. Cardioprotective effects of light-moderate consumption of alcohol: a review of putative mechanisms. *Alcohol Alcohol* 2002;37:409-15.
8. Mukamal KJ, Jensen MK, Gronbæk M et al. Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men. *Circulation* 2005;112:1406-13.
9. Puddey IB, Rakic V, Dimmitt SB et al. Influence of pattern of drinking on cardiovascular disease and cardiovascular risk factors – a review. *Addiction* 1999;94:649-63.

## Avaskulære knoglenekroser hos en patient med hiv-infektion

Reservelæge Renata Baronaite &  
1. reservelæge Olav Ditlevsen Larsen

H:S Hvidovre Hospital, Klinisk Fysiologisk/nuklearmedicinsk Afdeling og Infektionsmedicinsk Afdeling

Avaskulær knoglenekrose (AVN) er en sjælden, men kendt komplikation til hiv-infektion. AVN forekommer oftest hos mænd og er hyppigst lokaliseret til caput femoris. Her præsenteres et tilfælde af AVN i caput femoris på begge sider samt i venstresidig femur og tibiakondyl.

#### Sygehistorie

En 19-årig mand fik konstateret hiv-infektion i forbindelse med en indlæggelse for pneumocystepneumoni (PCP). Ved udskrivelsen blev han sat i *highly active antiretroviral treatment* (HAART)-behandling med revers transkriptase-hæmmere med god immunologisk effekt (efter seks måneder var CD4-tallet steget fra 68 til 501 10E6/l; HIV-RNA faldet fra over 150.000 kopier pr. ml til 20 kopier pr. ml). Tyve måneder senere klagede han over smerter i højre hofte. På det tidspunkt havde han et større kokainmisbrug og tog sin medicin uregelmæssigt. Otte måneder senere fik han tiltagende smerter i begge hofter, mest på venstre side, og indimellem også i venstre knæ. Ved en røntgenundersøgelse og knogleskintigrafi (**Figur 1**) blev der påvist forandringer, der var forenelige med

avaskulære nekroser i caput femoris på begge sider samt i både medial og lateral femur-kondyl på venstre side. Ved en magnetisk resonans (MR)-skanning blev fundene bekræftet, og der blev desuden afsløret avaskulære nekroser i både mediale og laterale tibia-kondyl på venstre side. Patienten blev herefter henvist til en ortopædkirurgisk afdeling, hvor man har foretaget bilateral hoftealloplastik.

Efter 30 måneders anti-hiv-behandling var CD4-tallet 916 10E6/l, og HIV-RNA var fuldt supprimeret (20 kopier pr. ml). Serum-triglycerid- og serum-kolesterol-værdierne havde været normale under hele forløbet. Bortset fra ti dages behandling med methylprednisolon i forbindelse med PCP havde han ikke fået kortikosteroider. Han havde ikke diabetes, været udsat for traume eller haft pankreatit.

#### Diskussion

AVN er en af flere kendte knoglekomplikationer hos hiv-inficerede patienter. De øvrige er osteomyelit, septisk artrit, osteoporose samt polyartrit. Den årlige incidens er 0,3 tilfælde pr. 1.000 patienter [1], betydelig højere end i baggrundsbefolkningen [2]. Gennemsnitsalderen på diagnosetidspunktet er 35 år [3].

Ætiologi og patogenese er ikke fuldstændigt kendt. Hiv-infektion er muligvis en selvstændig risikofaktor. HAART, specielt med proteasehæmmere, er også mistænkt for at kunne forårsage AVN, muligvis gennem resulterende hyperlipidæmi [3]. Hos de fleste patienter forekommer der dog en