

# Genetisk variation i alkoholdehydrogenase, alkoholdrikkevaner og alkoholisme – sekundærpublikation

Seniorforsker Janne S. Tolstrup, professor Børge G. Nordestgaard, seniorforsker Søren Rasmussen, overlæge Anne Tybjærg-Hansen & forskningschef Morten Grønbæk

Syddansk Universitet, Center for Alkoholforskning, Statens Institut for Folkesundhed, Herlev Hospital, Klinisk Biokemi Afdeling, Bispebjerg Hospital, Østerbroundersøgelsen, og Rigshospitalet, Klinisk Biokemisk Afdeling

## Resume

Alkohol nedbrydes hovedsageligt af alkoholdehydrogenase (ADH), hvori der findes genetisk variation i *ADH1B* og *ADH1C*, som påvirker alkoholomsætningshastigheden. Vi undersøgte, om disse variationer er associerede med drikkevaner og alkoholisme. Blandt 9.080 danskere fandt vi, at personer med *ADH1B* og langsom alkoholomsætning drak 30% mere alkohol, oftere drak alkohol hver dag, oftere var alkoholstorforbrugere og var i højere risiko for alkoholisme end personer med *ADH1B* og hurtig alkoholomsætning. For *ADH1C3* fandt vi, at personer med langsom alkoholomsætning oftere var alkoholstorforbrugere end personer med hurtig alkoholomsætning.

Alkohol bliver fortrinsvist nedbrudt i leveren ved hjælp af alkoholdehydrogenase (ADH). ADH er en klasse af forskellige isoenzymer, som alle kodes fra gener, der er samlet på kromosom 4q. I koblingsstudier har man påvist, at dette område er associeret med problemdrikning og alkoholisme [1]. Funktionel variation i *ADH1B* og *ADH1C* kan måske forklare dette fund, eftersom det enzym, som kodes af *ADH1B-2*-allelen nedbryder alkohol (dvs. omdanner ethanol til acetaldehyd)

38 gange hurtigere end det enzym, der kodes af *ADH1B-1*-allelen. Tilsvarende er aktiviteten 2,5 gange hurtigere for det enzym, som kodes fra *ADH1C-1*-allelen end for det enzym, som kodes fra *ADH1C-2*-allelen [2]. Dette har givet anledning til betegnelserne hurtige og langsomme omsættere om bærerne af disse genotyper.

Under normal nedbrydning af alkohol er koncentrationen af acetaldehyd lav. Hvis koncentrationen stiger, som f.eks. under behandling med antabus eller hos personer med en inaktiv acetaldehyddehydrogenase (hyppig blandt asiater), opstår der svær kvalme og hudrødmen, hvilket automatisk bevirker afholdenhed fra alkoholindtagelse. Det er muligt, at et lignende, men mindre udtalt respons i forbindelse med indtagelse af alkohol hyppigere opstår hos personer, som er hurtige omsættere, end hos personer, som er langsomme omsættere. I så fald kan langsomme omsættere måske indtage større mængder alkohol uden at opleve de ubehagelige følgevirkninger af acetaldehyden og er derfor mere tilbøjelige til at være storforbrugere af alkohol og blive alkoholikere. Denne hypotese er adresseret i flere case-kontrol-studier fortrinsvist blandt asiater, hvor allelfrekvenserne af *ADH1B* og *ADH1C* er blevet sammenlignet hos alkoholikere og ikkealkoholikere [3]. Så vidt vi ved, er dette ikke undersøgt i den generelle befolkning af europæisk afstamning, og det er uvist, om *ADH1B*- og *ADH1C*-polymorfierne er associeret med almindelige alkoholdrikkevaner, såsom størrelsen af det typiske forbrug.

I nærværende undersøgelse har vi genotypebestemt 9.080 mænd og kvinder fra den danske befolkning, for at undersøge om *ADH1B*- og *ADH1C*-polymorfierne associerer med alkoholdrikkevaner og med risiko for alkoholisme.

## Materiale og metoder

Vores studie bygger på Østerbroundersøgelsen, som er nærmere beskrevet i [4]. I undersøgelsen 1991-1994 afgav deltagerne en blodprøve med henblik på DNA-oprensning, og denne undersøgelse udgør derfor forsøgspopulationen for nærværende studie. Deltagere af ikkedansk oprindelse blev ekskluderet ved hjælp af oplysning om fødested fra Det Centrale Personregister (n = 211). I alt udgøres grundlaget for statistisk analyse af 9.080 personer, hvoraf nogle også deltog i undersøgelsen i 1981-1983 (n = 6.615) og i 2001-2003 (n = 4.684). Genotypebestemmelse af *ADH1B-2* (rs1229984) og *ADH1C-2* (rs698) blev foretaget ved hjælp af dupleks-polymerasekædereaktion (PCR) efterfulgt af nanogen chipteknologi.

Vi studerede associationer mellem *ADH1B*- og *ADH1C*-

## Forkortelser

ADH = alkoholdehydrogenase

PCR = polymerasekædereaktion

ÆF = ætiologisk fraktion

Ref. = referencegruppe

OR = odds-ratio

bMAST = *brief* Michigan Alcoholism Screening Test

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Sammenhæng mellem *ADH1B*- og *ADH1C*-genotyper og alkoholvaner og alkoholisme.

	%	Alkoholdrikkevaner			Alkoholisme		
		relativ hastighed	ugentligt indtag <sup>a</sup>	daglig drikker <sup>b</sup>	storforbrug <sup>b,c</sup>	positiv bMAST <sup>b</sup>	hospitals-indlæggelse <sup>d</sup>
<b>Mænd (n = 4.039)</b>							
<i>ADH1B</i> -genotype							
1/2 + 2/2	5	Hurtig	7,5 (6,4-8,7)	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)
1/1	95	Langsom	9,8 (9,1-11)	2,5 (1,5-4,1)	3,1 (1,7-5,7)	2,9 (1,3-6,6)	3,9 (1,0-16)
<i>ADH1C</i> -genotype							
1/1	34	Hurtig	9,8 (9,1-11)	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)
1/2	48	Intermediær	10,4 (9,4-12)	1,1 (0,9-1,4)	1,4 (1,1-1,8)	1,0 (0,8-1,3)	1,2 (0,9-1,7)
2/2	18	Langsom	10,5 (9,4-12)	1,1 (0,8-1,5)	1,4 (1,0-1,9)	1,0 (0,7-1,4)	0,9 (0,6-1,5)
<b>Kvinder (n = 5.041)</b>							
<i>ADH1B</i> -genotype							
1/2 + 2/2	4	Hurtig	3,0 (2,6-3,5)	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)
1/1	96	Langsom	4,0 (3,7-4,3)	1,9 (1,1-3,5)	3,0 (1,4-6,4)	1,7 (0,5-5,2)	2,7 (0,4-20)
<i>ADH1C</i> -genotype							
1/1	34	Hurtig	4,0 (3,7-4,3)	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)	1,0 (ref.)
1/2	48	Intermediær	4,1 (3,7-4,5)	1,2 (0,9-1,5)	1,3 (1,0-1,7)	0,6 (0,3-1,0)	1,4 (0,8-2,6)
2/2	18	Langsom	4,1 (3,7-4,6)	1,2 (0,9-1,7)	1,2 (0,8-1,7)	0,7 (0,3-1,5)	2,2 (1,2-4,2)

bMAST = *brief* Michigan Alcoholism Screening Test.

a) Gennemsnitligt antal genstande om ugen (95% konfidensinterval).

b) Odds-ratio (95% konfidensinterval).

c) Storforbrug: &gt;14 genstande om ugen for kvinder og &gt;21 genstande om ugen for mænd.

d) Hazard-ratio (95% konfidensinterval).

genotyperne og drikkevaner og alkoholisme. Inden for drikkevaner så vi på ugentligt indtag, dagligt alkoholforbrug, og alkoholstorforbrug (defineret som at drikke > 14 genstande om ugen for kvinder og > 21 genstande om ugen for mænd i henhold til Sundhedsstyrelsens genstandsgrænser). Alkoholisme blev defineret fra en screeningstest, *brief* Michigan Alcoholism Screening Test (bMAST) [5] og fra Landspatientregistret (International Classification of Diseases (ICD)-8-koder 303.09-303.99 og ICD-10-koder F10.1-F10.4). Positiv bMAST-test blev defineret som test-score > 5.

### Statistiske analyser

Alle statistiske modeller indeholdt *ADH1B*- og *ADH1C*-genotyperne, alder og uddannelse og blev udført i SAS (version 9.1). *ADH1B*-heterozygote blev grupperet med *ADH1B*-homozygote pga. det lille antal i den sidstnævnte kategori (n = 6). Haplotypefrekvenser blev beregnet ved hjælp af Hplus [6]. Koblingsuligevægt blev udtrykt som  $r^2$  og  $D'$ .

Med henblik på at undersøge sammenhængen mellem genotyperne og det ugentlige alkoholforbrug anvendte vi en korreleret blandet fordelingsmodel (*Mixcorr macro*) [7]. For at undersøge sammenhængen mellem genotyper og dagligt alkoholforbrug og alkoholstorforbrug anvendte vi logistisk regression med tilfældige effekter inkorporeret for at tage højde for gentagne målinger. Vi anvendte logistisk regression for at studere sammenhængen mellem genotyperne og dikotomiseret bMAST.

Risikoestimer for alkoholisme defineret fra Landspa-

tientregistret blev beregnet ved hjælp af Cox-regression med personalder som underliggende tidsakse. Information om vitalstatus blev indhentet fra Det Centrale Personregister. Opfølgningstiden for hver deltager var tiden fra deltagelse i Østerbroundersøgelsen til dato for indlæggelse for alkoholisme, død af anden årsag, emigration uden for Danmark eller den 1. januar 2004. Ætiologisk fraktion blev beregnet som  $(P_e \cdot (\text{odds-ratio} - 1)) / (P_e \cdot (\text{odds-ratio} - 1) + 1)$  [8] hvor  $P_e$  angiver forekomsten af den risikoforøgende genotype.

### Resultater

Forekomsten af hhv. *ADH1B*-1- og *ADH1C*-2-allelerne, der begge koder for langsom alkoholomsætning, var 0,98 og 0,42. Genotyperne var i Hardy-Weinberg-ligevægt ( $p = 0,8$  for *ADH1B*-genotyper og  $p = 0,7$  for *ADH1C*-genotyper ved  $\chi^2$ -test). *ADH1B*-2 var associeret med *ADH1C*-1 (koefficienter for koblingsuligevægt  $D' = 0,90$  og  $r^2 = 0,012$ ).

For *ADH1B* fandt vi, at mænd og kvinder, der var homozygote for langsom alkoholomsætning (*ADH1B*-1/1), havde et større alkoholforbrug end mænd og kvinder, der var hetero- eller homozygote for hurtig alkoholomsætning (*ADH1B*-1/2+2/2). For eksempel drak mænd med *ADH1B*-1/1-genotypen gennemsnitligt 9,8 genstande om ugen (95% konfidensinterval (KI): 9,1-11) og mænd med *ADH1B*-1/2-genotypen drak gennemsnitligt 7,5 genstande om ugen (95% KI: 6,4-8,7) (Tabel 1). Desuden var odds for at drikke alkohol hver dag og for at være alkoholstorforbruger (defineret som at drikke over Sundhedsstyrelsens genstands-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION



Figur 1. Genotypefrekvens, odds-ratioer (OR) og ætiologisk fraktion (ÆF) for alkoholstorforbrug og alkoholisme blandt danskere og asiater i forhold til *ADH1B*-genotypen (hurtig: 2/2 + 2/1, langsom: 1/1).

grænser) øget 2-4 gange hos mænd og kvinder, der var *ADH1B*-langsomme omsættere, sammenlignet med hos mænd og kvinder der var *ADH1B*-hurtige omsættere. Vi fandt også, at mænd med den langsomme *ADH1B-1/1*-genotype havde en 2-4 gange større risiko for alkoholisme end mænd med hurtig alkoholomsætning (Tabel 1). For kvinder observerede vi ingen statistisk signifikant sammenhæng mellem *ADH1B-1/1* og alkoholisme (Tabel 1).

For *ADH1C* var odds for at være alkoholstorforbruger 40% højere blandt mænd, der var hetero- eller homozygote for den langsomme *ADH1C-2*-allel, end hos mænd, der var homozygote for den hurtige *ADH1C-1*-allel (Tabel 1). Tilsvarende resultater blev observeret for kvinder, dog var effektstørrelserne lidt mindre. *ADH1C*-genotypen var ikke associeret med alkoholisme (Tabel 1).

På grund af koblingsulige vægten mellem *ADH1B-2* og *ADH1C-1* og den relativt store effekt på enzymaktiviteten af *ADH1B-2* kunne resultaterne for *ADH1C*-genotyperne være påvirket af *ADH1B*-genotyperne. Vi gentog derfor analyserne for *ADH1C* på deltagere, som var *ADH1B-1*-homozygote (95% af deltagere). Vi fandt tilsvarende resultater, hvilket tyder på, at effekten af *ADH1C*-genotypen er uafhængig af *ADH1B* (data ikke vist).

Vi gentog også analyserne på forskellige genotyperkombinationer, hvor de forskellige kombinationer af *ADH1B* og *ADH1C* blev ordnet i rækkefølge af forventet total enzymaktivitet, og testede for linear trend i hver af udfaldsmålene for alkoholdrikkevaner og alkoholisme (data ikke vist). For de fleste udfaldsmål var der en statistisk signifikant trendtest i den forventede retning: Deltagere med langsom alkoholomsætning drak mere alkohol, drak oftere og var i højere risiko for alkoholisme end deltagere med hurtig alkoholomsætning.

Mens *ADH1B-2*-allelen (hurtig) er sjælden blandt personer af europæisk oprindelse (ca. 2%) er det den hyppigste allel blandt asiater (ca. 72%). Derimod er risikoestimer for alkoholstorforbrug og alkoholisme i forhold til *ADH1B-1/1*-genotypen i de to befolkninger af sammenlignelige størrelser (Figur 1). Som et kuriosum har vi beregnet den ætiologiske fraktion for alkoholstorforbrug og alkoholisme i dels vores studie som eksempel på en europæisk population og dels hos asiater (Figur 1). Den ætiologiske fraktion for *ADH1B-1/1*-genotypen var hhv. 67% og 62% for alkoholstorforbrug og alkoholisme blandt europæer og hhv. 9% og 24% blandt asiater.

### Diskussion

Vores resultater tyder på, at *ADH1B*- og *ADH1C*-genotyperne er associeret med alkoholdrikkevaner og alkoholisme. Blandt de 9.080 deltagere i vores undersøgelse observerede vi, at personer med *ADH1B*-langsom alkoholomsætning drak mere alkohol, oftere drak alkohol hver dag, oftere var alkoholstorforbrugere og var i højere risiko for alkoholisme end personer med *ADH1B*-hurtig alkoholomsætning. Personer med *ADH1C*-intermediær og -langsom alkoholomsætning var of-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

tere storforbrugere af alkohol end personer med *ADHIC*-hurtig alkoholomsætning. Som forventet var størrelsen af effektmålene for *ADHIC* mindre end for *ADH1B*, men den høje forekomst af *ADHIC-2* taget i betragtning er det ikke desto mindre et interessant fund. Indflydelsen af *ADHIC-2* på livstidsforbruget af alkohol kan være betydeligt. Vores resultater tyder også på, at forskellen i forekomsten af *ADH1B-2* delvist kan forklare, hvorfor personer af europæiske oprindelse drikker mere alkohol end asiater.

Mekanismen bag vores resultater er sandsynligvis, at forskellen i aktivitet af de enzymer, der kodes fra *ADH1B*- og *ADHIC*-variationerne resulterer i intraindividuelle forskelle i alkoholomsætningen, og at personer med hurtig alkoholomsætning med et givet alkoholforbrug får højere koncentration af acetaldehyd og dermed flere ubehagelige symptomer end personer med langsom alkoholomsætning.

Vores data tyder altså på, at alkoholdrikkevaner og alkoholisme delvist kan prædikteres fra *ADH1B*- og *ADHIC*-genotyperne. Resultater for mænd og kvinder var sammenlignelige, og som forventet var effekterne af *ADH1B* større end effekterne af *ADHIC*.

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

Antaget: 17. januar 2008  
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelse: Dette studie blev støttet af Forskerskolen for Folkesundhedsvidenskab, Helsefonden, Indenrigs- og Sundhedsministeriet, Hjerteforeningen og Sundhedsstyrelsen.

This article is based on a study first reported in the *Pharmacogenomics Journal* 2007, okt 9 (Epub ahead of print).

## Litteratur

1. Saccone NL, Kwon JM, Corbett J et al. A genome screen of maximum number of drinks as an alcoholism phenotype. *Am J Med Genet* 2000;96:32-7.
2. Bosron WF, Li TK. Genetic polymorphism of human liver alcohol and aldehyde dehydrogenases, and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. *Hepatology* 1986;6:502-10.
3. Zintzaras E, Stefanidis I, Santos M et al. Do alcohol-metabolizing enzyme gene polymorphisms increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease? *Hepatology* 2006;43: 352-61.
4. Schnohr P, Jensen G, Lange P et al. The Copenhagen City Heart Study – Østerbromundersøgelsen. Tables with data from the third examination 1991-94. *Eur Heart J (suppl)* 2001;3:H1-H83.
5. Pokorny AD, Miller BA, Kaplan HB. The brief MAST: a shortened version of the Michigan Alcoholism Screening Test. *Am J Psychiatry* 1972;129:342-5.
6. Li SS, Khalid N, Carlson C et al. Estimating haplotype frequencies and standard errors for multiple single nucleotide polymorphisms. *Biostatistics* 2003; 4:513-22.
7. Toozé JA, Grunwald GK, Jones RH. Analysis of repeated measures data with clumping at zero. *Stat Methods Med Res* 2002;11:341-55.
8. Walter SD. Calculation of attributable risks from epidemiological data. *Int J Epidemiol* 1978;7:175-82.

## Kønsforskel i apopleksidødelighed – kvinder overlever bedre end mænd – sekundærpublikation

Overlæge Tom Skyhøj Olsen,  
ph.d-studerende Christian Dehlendorff &  
lektor Klaus Kaae Andersen

Hvidovre Hospital, Afdeling for Neurorehabilitering,  
Apopleksiafsnittet, og  
Danmarks Tekniske Universitet,  
Informatik og Matematisk Modellering

## Resume

I Det Nationale Indikatorprojekt registreredes 39.484 patienter med apopleksi; 48% var kvinder, og 52% var mænd. Mediantid fra apopleksidebut til indlæggelse var en dag, median opfølgning var 1,5 år. En multivariat overlevelsesanalyse viste, at kvinder generelt havde en mindre risiko for død efter apopleksi end mænd, om end risikoen var tidsafhængig. Kvinders mindre risiko for død var til stede allerede efter første dag som udtryk for kvinders bedre overlevelseskraft. Analysen viste yderligere, at kvinder, der overlever apopleksi, lever længere end mænd.

Kvinder lever længere end mænd. Alligevel har man i de fleste studier ikke fundet nogen forskel mellem mænd og kvinder i dødeligheden efter apopleksi [1], og i enkelte studier har man ligefrem fundet højere dødelighed hos kvinder [2]. Man kan imidlertid ikke umiddelbart sammenligne mænd og kvinder, hvad angår apopleksi. Kvinder er ældre end mænd, når de rammes, og de rammes generelt også af sværere apopleksier [3]. Herudover forekommer risikofaktorerne for apopleksi tidligere hos mænd end hos kvinder [3].

Eftersom apopleksiens sværhedsgrad er relateret til både køn og overlevelse [3], er det en konfounder, som skal inddrages, når man skal undersøge kvinders og mænds overlevelse efter apopleksi. Netop denne parameter indgår kun i et fåtal af de undersøgelser, der foreligger på området [3].

I Det Nationale Indikatorprojekt (NIP) har man siden 2001 registreret alle indlæggelser i Danmark for apopleksi, både hvad angår risikofaktorprofil og apopleksiens sværhedsgrad [4]. Derfor giver NIP en enestående mulighed for at besvare