

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

data til forebyggelse er den høje detaljeringsgrad i indsamlingen af oplysninger om ulykkerne med en løbende registrering og et samtidig krydstjek af samaritterne. Svagheden beror på muligheden for rapporteringsbias, alle skader har været behandlingskrævende, enten det drejede sig om et skadestuebesøg eller et plaster hos samaritten. Det vil sige, at der kan være en undervurdering af ulykkesincidenserne. Der er en årstidsbias i vurdering af årsager til skader, idet de 114 personer, der blev interviewet, var kommet til skade i andet halvår af 1998. Man kan i denne undersøgelse direkte pege på forebyggelsesområder, nemlig brug af sikkerhedsbriller og forbedring af oprydningssniveauet. I lignende undersøgelser af brancher med en høj ulykkesforekomst har man kunnet sætte fokus på specielle forebyggelsesområder, der med held har kunnet anvendes [6].

I al arbejdsulykkesforebyggelse er det vigtigt, at man kan identificere farerne eller risiciene. I flere ulykkesregistrerings- og analysemodeller tager man udgangspunkt i dette. Man kan i denne undersøgelse se, at mange årsager til ulykkerne bliver karakteriseret som værende forårsaget af uopmærksomhed og ukendte årsager (52%). Dette tyder på, at det generelt er svært for ledere og ansatte med relativt simple metoder at analysere sig frem til årsager til ulykker. I [7] konkluderes det, at det er svært og omkostningsfyldt i et multikomplekst system at identificere årsager til ulykker. Ulykkesanalyser skal derimod bruges til at identificere fremtidige forbedringer af arbejdsmetoder og materiel [7]. Løbende feedback med beskrivelse af de ændringer og forbedringer, der er foretaget som følge af ulyk-

kesanalyserne, er vigtige i forhold til at bruge ulykkesanalyse- og registreringssystemet som et proaktivt forebyggelsesinstrument. En forebyggelsesmetode anvendt i Finland [8] har vist, at en proaktiv audit metode (Tuttava), hvor man scorer risici samt løbende forbedrer og anvender en løbende feedbackmetode har haft en effekt på arbejdsulykker. Denne metode var tænkt som forebyggelsesmetode på dette skibsværft, men nåede ikke at blive sat i gang, før værftet lukkede.

Korrespondance: Ole Carstensen, Arbejdsmedicinsk Klinik, Herning Sygehus, Gl. Landevej 61, DK-7400 Herning. E-mail: hecolc@ringamt.dk

Antaget: 20. september 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Antal anmeldte arbejds-skader, Årsopgørelse 2003. København: Arbejdstilsynet, 2004.
2. Arbejdsulykker 2001. København: Dansk Industri, 2002.
3. Ulykker 2000. Tilskadekomne registreret på skadestuen, Odense Universitetshospital. Odense: Ulykkesanalysegruppen, 2002.
4. Hammer W, Thær G, Orth FJ. Unfallgefährdung- und werhütung bei Arbeiten. Ber Landwirtschaft 1993;71:300-15.
5. Glasscock DJ. Psychosocial factors and occupational accidents in farming: an empirical study and literature review of accident theories and research with special attention to stress [ph.d.-afhandling]. Århus: Aarhus University, Psykologisk Institut, 1999.
6. Carstensen O, Rasmussen K, Lauritsen J. Arbejdsulykker i landbruget i Ringkjøbing Amt. Registrering på bedriftsniveau. Ugeskr Læger 1999;161:6786-90.
7. Leplat J, Rasmussen J. Analysis of human errors in industrial incidents and accident for improvement of work safety. Accident, Analyses Prevent 1994;16:77-88.
8. Saari J, Näsänen M. The effect of positive feedback on industrial house-keeping and accidents; a long-term study at a shipyard. Int Ergonom 1989;4:201-11.

Farmakokinetiske forskelle ved indtagelse af alkopops versus ren alkohol

Overlæge Henrik Hey, cand.pharm. Anne Schmedes, cand.polyt. Erik D. Lund & læge Peter Haslund-Vinding

Vejle Sygehus, Medicinsk Afdeling

Resumé

Introduktion: I en større undersøgelse af alkohols indflydelse på patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygdom fandt vi hos raske en uventet stor forskel i farmakokinetikken mellem indtagelse af Smirnoff Ice og ren alkohol.

Materiale og metoder: I en klinisk kontrolleret undersøgelse blev virkningen af Smirnoff Ice og ren alkohol undersøgt hos tolv raske, fastende forsøgspersoner. Der blev taget blodprøver til alkohol- og blodsukkerbestemmelser til tiden 0 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min og 180 min. De deltagende mænd fik 36 g alkohol, mens kvinderne fik 24 g alkohol.

Resultater: Biotilgængeligheden ved indtagelse af de to alkoholiske drikke var signifikant forskellig. Det partielle areal under kurven (AUC) for plasmakoncentrationen som funktion af tiden fra 0 min til 180 min var, for henholdsvis Smirnoff Ice og ren alkohol 1.124 ± 201 mmol/l pr. min og 1.691 ± 359 mmol/l pr. min ($p < 0,01$). Efter indtagelse af Smirnoff Ice lå alkoholpromillen i gennemsnit $33\% \pm 9\%$ lavere end efter indtagelse af ren alkohol. Glukoseværdierne var signifikant højere efter indtagelse af Smirnoff Ice de første 90 min.

Diskussion: Smirnoff Ice fører til en fladere alkoholkurve og en lavere promille end ren alkohol. En mulig forklaring på, at AUC er 33% lavere efter indtagelse af Smirnoff Ice kan være, at det lave pH 3,2 og det store volumen medfører en forsinkelse af ventrikeltømmningen. Sukrose i Smirnoff Ice spaltes bl.a. til fruktose og dette kan medføre en øget alkoholelimination i starten af forløbet.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

En sammenligning blandt 15-16-årige i Europa har vist, at unge i Danmark har det største alkoholforbrug [1]. Ikke mindst de relativt nye læskedrikke med alkohol, kaldet alkopops, er blevet meget populære hos ungdommen. Dette har efter mange års fald medført en øget indtagelse af spiritus i Danmark. Smirnoff Ice er således kåret som årets bedste lancering i 2002 og har bidraget til øgningen af spiritusmængden med 4% [2].

I en nylig publiceret undersøgelse fra Sundhedsstyrelsen har man bekræftet mistanken om, at der blandt unge er sket en betydelig stigning i indtagelsen af alkopops på bekostning af andre alkoholiske drikke [3].

Smirnoff Ice indgår derfor i en større undersøgelse, vi er i gang med, hvor deltagerne bliver stimuleret med rødvin, hvidvin, elefantøl, mousserende vin og ren alkohol. Undersøgelsens formål er at fastsætte alkohols indflydelse hos patienter med kroniske inflammatoriske tarmsygdomme. I den forbindelse fandt vi hos raske kontrolpersoner en uventet stor forskel i farmakokinetikken mellem indtagelse af Smirnoff Ice og ren alkohol.

Materiale og metoder

Effekten af to alkoholiske drikke, Smirnoff Ice og ren alkohol, blev undersøgt hos tolv raske frivillige forsøgspersoner, fem mænd og syv kvinder i en kontrolleret undersøgelse. Forsøgspersonerne var randomiserede; i gruppen fik tre personer ad gangen samme drik. Den aktuelle drik blev bestemt ved lodtrækning. Stimulation med de to drikke fandt sted med minimum en uges mellemrum. Forsøgspersonerne måtte ikke have indtaget alkohol 24 timer før hver undersøgelse. Der var ingen, der droppede ud af forsøget undervejs.

Inden undersøgelsen blev der foretaget en klinisk vurdering, som udelukkede deltagere med interkurrente sygdomme, lever-, mave- eller tarmsygdomme. Deltagerne mødte efter seks timers faste og fik anlagt en venflon i fossa cubiti. Der blev taget blodprøver til bestemmelse af niveauerne for: hæmoglobin, C-reaktivt protein, leukocytter, trombocytter, albumin, kreatinin, amylase, alaninaminotransferase, koagulationsfaktorer og glukose for at bekræfte, at deltagerne var raske.

Alkoholkoncentrationen blev målt på serum i mmol/l, og ved division med 1,18 blev der omregnet til fuldblodsethanol, for at man kunne sammenligne værdierne med retsmedicinske undersøgelsesresultater [4]. Omregning til promille er foretaget med faktoren 0,0461, idet 21,7 mmol/l svarer til 1 promille. Der blev taget blodprøver til promille- og blodsukkerbestemmelser til tiden 0 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min og 180 min.

I designet var det valgt at overholde Sundhedsstyrelsens retningslinjer for indtagelse af maksimum 21 genstande pr. uge for mænd og 14 genstande pr. uge for kvinder. Dette svarer til tre genstande eller 36 g ren alkohol pr. dag for mænd og to genstande eller 24 g ren alkohol pr. dag for kvinder [5].

Tabel 1. Alkoholmængden i vol. % i de to undersøgte drikke. Endvidere antal ml som forsøgspersonerne indtog for at få samme vægtmængde alkohol, nemlig 36 g for mænd og 24 g for kvinder. Endelig er angivet energiindtagelsen (kcal/kJ).

	Mænd	Kvinder
Alkoholmængde	36 g	24 g
Ren alkohol 40,0 vol. %	113 ml	75 ml
Ren alkohol kcal/kJ	252/1.058	168/706
Smirnoff Ice 5,6 vol. %	804 ml	536 ml
Smirnoff Ice kcal/kJ	535/2.247	357/1.499

For at få samme vægtmængde alkohol fra de to forskellige produkter var der stor forskel på de indtagne volumina. Deltagerne fik 15 min til at indtage de forskellige alkoholiske drikke. Dette var nødvendigt pga. de meget varierende volumina. De indtagne mængder alkohol og energiindholdet i de to drikke ses i **Tabel 1**. Producenten har oplyst, at totalsuktermængden for Smirnoff Ice er 88 g/l (manglende deklaration). For ren alkohol er totalsuktermængden nul. Sukkerindholdet i Smirnoff Ice består af sukrose, som allerede i flasken i mindre grad spaltes til fruktose og glukose i henhold til firmaoplysninger.

Etik

Undersøgelsen respekterer Helsinki II-deklarationen og er godkendt af Den Videnskabetiske Komité For Vejle og Fyns Amter.

Statistik

Til de statistiske bearbejdelser og til de grafiske fremstillinger er der anvendt computerprogrammet Statistica 98 Edition. Data er angivet som gennemsnit ± standardafvigelse. Det partielle areal under kurven (AUC) er beregnet efter modellen *non compartmentel, extravascular input, single dose* med computerprogrammet WinNonlin Standard Edition 3.1. Som statistisk signifikansniveau er anvendt $p < 0,05$. Forskellen mellem de to alkoholdrikke over tid i stimulationsperioden er bestemt ved Students t-test.

Resultater

Den kliniske tilstand før inklusionen var tilfredsstillende hos alle deltagerne. En person havde en let astma. Paraklinisk viste alle laboratorieprøverne normale forhold i undersøgelsesforløbet. I **Tabel 2** vises de kliniske karakteristika for forsøgspersonerne. Alle deltagerne havde et ugentligt alkoholforbrug, som var mindre end Sundhedsstyrelsens anbefalinger.

I **Figur 1** vises de opnåede alkoholkoncentrationer ved indtagelse af ren alkohol og Smirnoff Ice hos fastende. På et hvilket som helst tidspunkt i undersøgelsesforløbet var der signifikant forskel i de opnåede alkoholpromiller i plasma ($p < 0,01$), idet indtagelse af Smirnoff Ice gav en fladere kurve. Under eliminationen forløber de to kurver parallelt.

Beregninger af biotilgængeligheden ved indtagelse af de to drikke er foretaget fra **Figur 1**. AUC fra 0 min til 180 min er

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 2. Kliniske karakteristika.

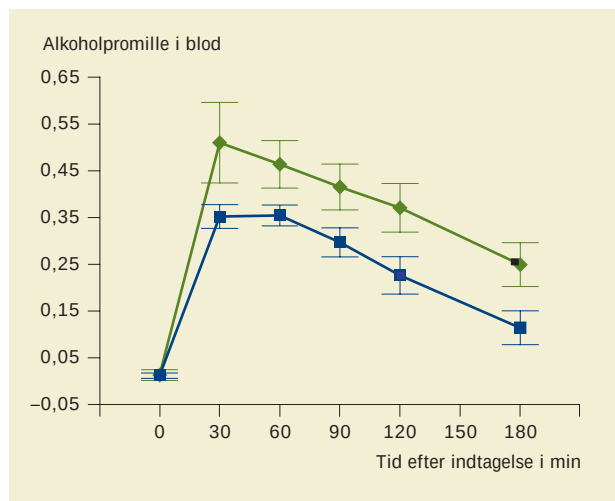
	Mænd middelværdi (spændvidde)	Kvinder middelværdi (spændvidde)
Antal deltagere	5	7
Alder, år	36,4 (21-52)	35,4 (22-51)
Vægt, kg	88,1 (80,0-95,6)	75,7 (54,2-87,0)
BMI	26,0 (23,3-27,5)	23,9 (18,4-26,3)
Ryger/ikkeyger	1/4	1/6
Tager medicin/tager ikke medicin	0/5	1 ^a /6
Tager naturmedicin/tager ikke naturmedicin	0/5	0/7
Indtager antal genstande/uge minimum	9 (2-15)	6 (2-8)
Indtager antal genstande/uge maksimum	13 (6-20)	10 (6-14)

a) Spirocort/Oxis i perioder.

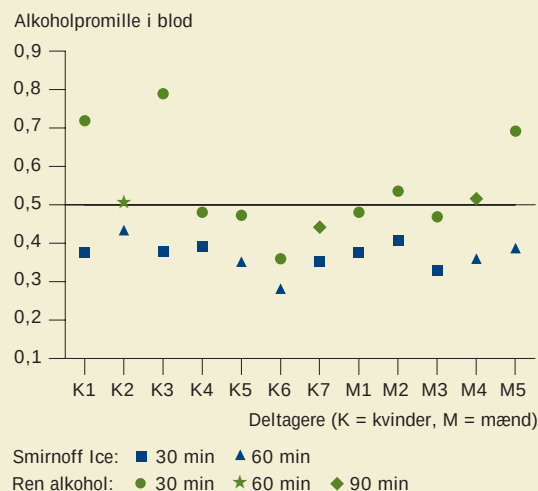
et mål for biotilgængeligheden. Den gennemsnitlige biotilgængelighed for henholdsvis Smirnoff Ice og ren alkohol var 1.124 ± 201 mmol/l pr. min og 1.691 ± 359 mmol/l pr. min ($p < 0,01$). Det betyder, at den opnåede alkoholpromille for Smirnoff Ice i gennemsnit er $33\% \pm 9\%$ lavere end for ren alkohol. Analyse af Smirnoff Ice viste en pH på 3,2.

I **Figur 2** vises, at ingen af deltagerne nåede op over promillegrænsen for bilkørsel på 0,5 ved indtagelsen af Smirnoff Ice. Ved indtagelse af ren alkohol var halvdelen over promillegrænsen på et tidspunkt under forløbet (Figur 2).

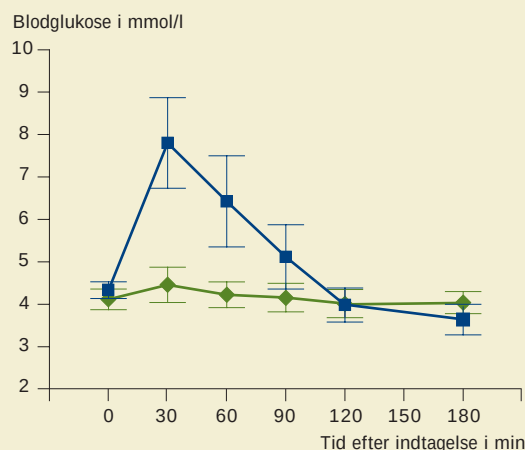
Det fremgår af **Figur 3**, at der efter 30 min var signifikant forskel mellem de målte blodglukosekoncentrationer efter indtagelse af de to drikke. Således var glukoseværdierne signifikant højere efter indtagelse af Smirnoff Ice efter 30 min, 60 min ($p < 0,01$) og 90 min ($p < 0,05$). Efter 120 min var den gennemsnitlige blodglukosekoncentration hos dem, der fik Smirnoff Ice, lavere end hos dem, der fik ren alkohol. Denne forskel var dog ikke signifikant.



Figur 1. Alkoholpromillens forløb efter indtagelse af ren alkohol (—◆—) og Smirnoff Ice (—■—). Kurverne viser middelværdier og de tilhørende standardafvigelse ganget med 1,96.



Figur 2. Tidspunkterne for den maksimale alkoholpromille for de enkelte deltagere efter indtagelse af ren alkohol og Smirnoff Ice. Ingen af deltagerne, der fik Smirnoff Ice, kom over promillegrænsen på 0,5, mens halvdelen af deltagerne, der fik ren alkohol, kom over promillegrænsen.



Figur 3. Stigningen i blodsukkerkoncentrationen i mmol/l ved indtagelse af Smirnoff Ice (—■—). Blodsukkerkoncentrationerne efter indtagelse af ren alkohol (—◆—). Kurverne viser middelværdier og de tilhørende standardafvigelse ganget med 1,96.

Diskussion

Alkoholabsorption i kroppen

I **Figur 1** vises, at når man drikker ren alkohol fastende, opnås der signifikant højere promiller ved alle prøvetagningstidspunkter end ved indtagelse af Smirnoff Ice.

Alkohol absorberes i det vaskulære system og bliver derefter fordelt i kroppens vandfase. Eliminationen af alkohol begynder samtidig med absorptionen, idet der i ventrikel og tyndtarmsmucosa er lokaliseret enzymet alkoholdehydrogenase (ADH), der ligesom det hepatiske ADH omdanner alkohol til acetaldehyd [6]. Acetaldehyd er en toksisk metabolit, som hurtigt omdannes til acetat af leverenzymet aldehyddehydrogenase (ALDH) [7, 8].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Som det fremgår af Figur 1, opnåede deltagerne en betydelig lavere alkoholpromille ved indtagelse af Smirnoff Ice end ved indtagelse af ren alkohol. På alle undersøgelsestidspunkterne var der en signifikant forskel i promillemålingerne mellem de to slags alkohol ($p < 0,01$). Halvdelen af deltagerne havde ved indtagelse af ren alkohol en promille, der var over 0,5 inden for de første 90 min, mens ingen af deltagerne, der drak Smirnoff Ice, kom over promillegrænsen.

En mulig årsag til den lavere alkoholpromille efter indtagelsen af Smirnoff Ice kan være den relativt lave pH, som målttes i flasken (pH 3,2). Dette medfører en surgørelse af ventrikelindholdet, hvorved ventrikeltømmingshastigheden nedsættes [9]. Det store volumen af Smirnoff Ice (mænd 804 ml, kvinder 536 ml) muliggør en hurtigere nedbrydning af alkoholen via ADH i ventriklen, således at den absorberede mængde nedsættes.

Ernouf & Lejeune [10] sammenlignede alkoholkinetikken i to forsøgsgrupper, hvor de respektive grupper fik ren whisky eller whisky tilsat fruktose og citronsyre. Gruppen, der fik whisky tilsat fruktose og citronsyre, havde en 35% lavere promille målt med alkoholmetermetoden. Disse resultater svarer til vores resultater, hvor alkoholpromillen var 33% lavere hos gruppen, der drak Smirnoff Ice.

Undersøgelser har vist, at fruktose øger alkoholeliminationen til en vis grænse med 20-25% [5, 9]. Dette kan muligvis også bidrage til den fladere kurve. Indtagelse af ren alkohol, som ikke indeholder sukker, fører derimod til en højere promille. Eliminationen efter 60 min af de to alkoholiske drikke er lineær og følger 0-ordens-kinetik [11]. De to kurver følges parallelt som udtryk for en ensartet alkoholelimination. Eksperimentelle dyreforsøg på får har vist, at fruktose har en halveringstid på 18 min [12], hvorfor vi ikke forventer at fruktose har indflydelse på alkoholeliminationen efter 60 min hos vores deltagere. Som det fremgår af Tabel 1, er der ud over 5,6% vol. alkohol et betydeligt indhold af sukrose i Smirnoff Ice. Dette kan jf. Tabel 2 medføre et ekstra energiindtag fra sukker. Undersøgelser har vist, at alkohol øger glukoseoptagelsen [13] med deraf følgende risiko for overvægt, som er et stadigt stigende problem blandt unge [14]. Rayer *et al* [15] fandt inden for de første 30 min efter glukoseindtagelse en tarmmotilitetsøgning. Om denne øgning har betydning for alkoholeliminationen hos vores kontrolpersoner, vides ikke.

De raffinerede sukkermængder, som tilsættes læskedrikke, bør begrænses [16]. Det er derfor nødvendigt med ernæringsinformationer til forbrugerne, begrundet i videnskabelige arbejder. Det er på baggrund af denne undersøgelse ønskværdigt med deklaration på etiketten.

Konklusion

Den lave pH, det store volumen og det høje sukroseindhold i Smirnoff Ice giver en fladere alkoholkurve og dermed en lavere promille end ren alkohol. Samtidig er der tendens til at få hypoglykæmi ved indtagelse af Smirnoff Ice. Alle alkoholiske

drikke bør have varedeklaration som indeholder alkoholstyrke, energiindhold og indholdsstoffer.

Korrespondance: Henrik Hey, Medicinsk Afdeling, Vejle Sygehus, DK-7100 Vejle. E-mail: hhe@vs.vejleamt.dk

Antaget: 15. januar 2004
Interessekonflikter: Ingen anført

Taksigelser: Ulrik Justesen, Odense Universitetshospital, takkes for hjælp med beregning af det partielle areal under kurven (AUC).

Forsknings- og udviklingsrådet for Vejle og Give Sygehuse takkes for økonomisk støtte.

Litteratur

1. The 1999 ESPAD report. Alcohol and other drug use among students in 30 European countries. Stockholm: The Swedish Council for information on alcohol and other drugs, CAN and Council of Europe. Co-operation group to combat drug abuse and illicit trafficking in drugs (Pompidou Group), 2000.
2. Adam Jones. Producenter i kapløb om nye læskedrikke med alkohol. Børsen 2003;19. maj: 9.
3. Sundhedstyrelsen. Børn og unge og alkohol 2003. www.sst.dk/nyheder /juni 2003.
4. Garriott JC. Medicolegal aspects of alcohol. Tuscon, AZ: Lawyers & Judges, 1996.
5. Skovenborg E. Vin og helbred – myter og facts. 1. udgave. Århus: Forlaget Klim, 2000.
6. Green PHR, Tall AR. Drugs, alcohol and malabsorption. Am J Med 1979;67: 1066-76.
7. Bujanda L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract. Am J Gastroenterol 2000;95:3374-8.
8. Norberg A, Jones WA, Hahn RG *et al*. Role of variability in explaining ethanol pharmacokinetics: research and forensic applications. Clin Pharmacokinet 2003;42:1-31.
9. Mascord D, Smith J, Starmar GA *et al*. The effect of fructose on alcohol metabolism and on the lactate/pyruvate ratio in men. Alcohol 1991;26:53-9.
10. Ernouf D, Lejeune B. Modification of breath sample alcohol level kinetics resulting from the association of citric acid and fructose. Ann Biol Clin Paris 2002;60:299-306.
11. Erickson CK, Byers KI. Gastric contents alter blood alcohol levels and clearance after parenteral ethanol. Alcohol 1989;6:249-52.
12. Kouider S, Kolb FE, Lippmann R. Behavior of various blood constituents (glucose, fructose, insulin, lactate, pyruvate, free fatty acids, inorganic phosphate) and half-life of monosaccharides in the plasma after i.v. infusion of glucose, fructose, galactose and invert sugar solutions in ruminants. Arch Exp Veternarmed 1978;32:699-714.
13. Yu B, Schroeder A, Nagy Le. Ethanol stimulates glucose uptake and translocation of glut-4 in h9c2myotubes via a Ca^{2+} dependent mechanism. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000;279:358-65.
14. Raben A, Vasilaras TH, Møller AC *et al*. Sukker – men ikke sødemidler – øgede vægten efter overvægtige personers indtagelse i 10 uger. Ugeskr Læger 2002;165:1552-7.
15. Rayner CK, Schawartz NP, van Dam PS *et al*. Small intestinal glucose absorption and duodenal motility in Type 1 diabetes mellitus. Am J Gastroenterol 2002;97:3123-30.
16. Knapp C. Brundtland meets food and drink leaders but declines Coke cocktail. Lancet 2003;361:299.