

Alkohol og risiko for atrieflimren eller atrieflagren – sekundærpublikation

En kohorteundersøgelse

Afdelingslæge Lars Frost & 1. reservelæge Peter Vestergaard

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Medicinsk-kardiologisk Afdeling A og
Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C

Resume

Introduktion: Relationen mellem alkoholforbrug og atrieflimren er ikke tilstrækkelig undersøgt.

Materiale og metoder: Vi undersøgte i et prospektivt design relationen mellem selvrapporteret forbrug af alkohol og risiko for atrieflimren og atrieflagren blandt 47.949 deltagere, der havde en gennemsnitsalder på 56 år og ingen kendt kardiovaskulær sygdom fraset hypertension, i den danske Kost, Kræft og Helbred-kohorte. Opfølgning skete via Landspatientregisteret og Det Centrale Personregister. Selvrapporteret forbrug af alkohol blev analyseret som kønsspecifikke kvintiler i Cox-regressionsmodeller.

Resultater: Det gennemsnitlige forbrug (\pm standarddeviation) af alkohol pr. dag var $28,2 \pm 25$ g blandt mænd og $13,9 \pm 15$ g blandt kvinder. I opfølgningsperioden (gennemsnit 5,7 år) var der 556 personer, der fik en diagnose for atrieflimren eller atrieflagren (374 mænd og 182 kvinder). Vi fandt en øget risiko for atrieflimren og atrieflagren med tiltagende forbrug af alkohol blandt mænd. Med den laveste kvintil af alkoholforbrug som reference, fandt vi, at de justerede *hazard rate*-ratioer blandt mænd i kvintilerne 2, 3, 4 og 5 var 1,04; 1,44; 1,25 og 1,46 (p-værdi for trend 0,04). De tilsvarende justerede *hazard rate*-ratioer blandt kvinder i kvintilerne 2, 3, 4 og 5 var 1,09; 1,27; 1,23 og 1,14 (p-værdi for trend 0,69). Inklusion af information vedrørende hyppighed af alkoholindtagelse og den foretrukne form for alkohol ændrede ikke disse relationer.

Konklusion: Hos mænd var et stigende forbrug af alkohol forbundet med øget risiko for atrieflimren eller atrieflagren. Hos kvinder syntes et moderat forbrug af alkohol ikke at være forbundet med øget risiko for atrieflimren eller atrieflagren.

Evidensen for en relation mellem forbrug af alkohol og risiko for atrieflimren eller atrieflagren er usikker. I kohortestudier som Framingham Heart Study [1], The Manitoba Follow-up Study [2], The Multifactor Primary Prevention Study [3] og Renfrew/Paisley Study [4] blev der ikke fundet nogen relation mellem alkoholforbrug og risiko for atrieflimren. I Cardiovascular Health Study [5] meddeltes det, at alkohol reducerede risikoen for atrieflimren. I en case-kontrol-undersøgelse blev der fundet en justeret odds-ratio på 2,4 (95% konfidensinterval

(KI); 1,4-4,1) for atrieflimren blandt personer, der drak mere end 42 genstande pr. uge [6], og for nylig fandt man i Framingham Heart Study, i modsætning til tidligere, at risikoen for atrieflimren øges med alkoholforbruget, især hos mænd [7]. I ingen af de nævnte undersøgelser anførtes data vedrørende betydningen af drikkemønstret og typen af alkohol. Vi udførte en prospektiv kohorteundersøgelse i den danske Kost, Kræft og Helbred-kohorte med henblik på yderligere at vurdere den potentielle risiko for atrieflimren i forbindelse med indtagelse af alkohol. Vi undersøgte risikoen for atrieflimren og atrieflagren i relation til det selvrapporterede daglige forbrug af alkohol, til hyppigheden af indtagelse af alkohol og til typen af alkohol (vin versus øl) blandt mænd og kvinder.

Materiale og metoder

Den danske kohorte Kost, Kræft og Helbred er etableret med henblik på at studere sammenhænge mellem kosten og helbreds- og sygdomsforekomster. Designet er tidligere beskrevet i detaljer [8, 9].

Deltagerne udfyldte et spørgeskema vedrørende alkoholvaner (hyppighed, mængde og type) [10]. Deltagerne blev fulgt via Landspatientregisteret og Det Centrale Personregister, og vi identificerede incidente diagnoser for atrieflimren og atrieflagren i Landspatientregisteret. En af forfatterne validerede diagnoserne for atrieflimren og atrieflagren blandt individer i Århus Amt, og 112 ud af 116 diagnoser (97%) kunne verificeres ved journalgenemsyn.

Kost, Kræft og Helbred-undersøgelsen og denne undersøgelse blev godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Københavns og Frederiksberg Kommuner, Den Videnskabetiske Komité for Århus Amt og af Datatilsynet.

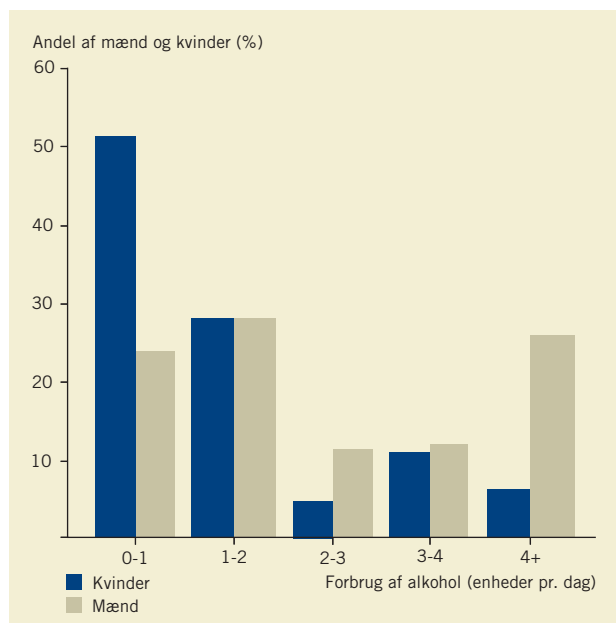
Dataanalyser

Selvrapporteret forbrug af alkohol blev analyseret som kønsspecifikke kvintiler i Cox regressionsmodeller. Vi brugte SPSS-statistikpakken, version 11.5 (SPSS Inc., Chicago).

Resultater

Kohorten bestod af 47.949 personer, 22.528 mænd og 25.421 kvinder. I opfølgningsperioden (middel 5,7 år) fik 374 mænd (1,7%) og 182 kvinder (0,7%) en incident diagnose for atrieflimren eller atrieflagren i Landspatientregisteret, det svarer til incidensrater på 29,1 pr. 10.000 personår blandt mænd, og 12,4 pr. 10.000 personår blandt kvinder.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION



Figur 1. Andel af mænd og kvinder fordelt på forbrug af alkohol (enheder a 10 g alkohol pr. dag).

I **Figur 1** ses fordelingen af det selvrapporterede alkoholforbrug blandt mænd og kvinder. Mere end halvdelen af kvinderne havde et alkoholforbrug, der var lavere end en genstand (10 g alkohol) pr. dag. Det gennemsnitlige alkoholforbrug pr. dag var $28,2 \pm 25$ g blandt mænd og $13,9 \pm 15$ g blandt kvinder.

I **Tabel 1** ses risikoen for atrieflimren og atrieflagren blandt mænd og kvinder i relation til kønsspecifikke kvintiler af selv-

rapporteret alkoholforbrug. Under anvendelse af den laveste kvintil som reference fandt vi, at de justerede *hazard rate*-ratioer blandt mænd i kvintilerne 2, 3, 4 og 5 var 1,04; 1,43; 1,24 og 1,45 (p-værdi for trend 0,04). Blandt kvinderne var de korresponderende *hazard rate*-ratioer 1,09; 1,27; 1,23 og 1,14 (p-værdi for trend 0,69). Tilføjelse af information om hyppigheden af alkoholindtagelse eller den foretrukne alkoholtype ændrede ikke risikoestimerne.

Diskussion

Vi fandt en stigende risiko for atrieflimren eller atrieflagren med et stigende forbrug af alkohol blandt mænd. Blandt kvinderne fandt vi, at et moderat forbrug af alkohol ikke var forbundet med risiko for atrieflimren. Vore fund er i delvis konflikt med resultaterne af tidligere undersøgelser. I flere kohortestudier er der ikke fundet nogen sammenhæng mellem alkoholforbrug og risiko for atrieflimren [1-4], mens det i Cardiovascular Health Study [5] blev meddelt, at forbrug af alkohol reducerede risikoen for atrieflimren. Omvendt, er der i en case-kontrol-undersøgelse fundet en justeret odds-ratio på 2,4 (95%KI, 1,4-4,1) for atrieflimren blandt personer, der drak mere end 42 genstande pr. uge [6], og for nylig har man meddelt fra Framingham Heart Study, at risikoen for atrieflimren øges med et stigende alkoholforbrug, især hos mænd [7].

Underrapportering af alkoholforbruget hos personer med et stort alkoholforbrug kan have medført, at vi har underestimeret risikoen for atrieflimren i den højeste kvintil af alkoholforbrug. Omvendt kan et højt forbrug af alkohol medføre risiko for hospitalskontakt, og dette vil introducere opfølg-

Tabel 1. Risiko for atrieflimren eller flagren i Kost, Kræft og Helbred-kohorten i henhold til kønsspecifikke kvintiler af alkoholforbrug.

	Kvintil 1 ^a	Kvintil 2	Kvintil 3	Kvintil 4	Kvintil 5	p-værdi for trend
Mænd						
Forbrug af alkohol, g/dag	4,1±2,6	12,1±2,1	20,0±3,0	36,1±4,9	68,7±22,8	-
Gennemsnitlig varighed af opfølgning, dage	2.083	2.069	2.061	2.072	2.089	-
Total varighed af opfølgning, personår	25.696	25.537	25.430	25.581	25.757	-
Antal personer med atrieflimren eller atrieflagren	61	63	86	75	89	-
Incidensrate pr. 10.000 personår	23,7	24,7	33,8	29,3	34,6	-
Ikkejusteret <i>hazard rate</i> -ratio (95% konfidensinterval)	1,00	1,04 (0,72-1,48)	1,43 (1,03-1,98)	1,24 (0,88-1,73)	1,45 (1,05-2,01)	0,03
Justeret <i>hazard rate</i> -ratio ^b (95% konfidensinterval)	1,00	1,04 (0,73-1,49)	1,44 (1,04-2,01)	1,25 (0,89-1,76)	1,46 (1,05-2,04)	0,04
Kvinder						
Forbrug af alkohol, g/dag	1,1±0,7	4,6±1,5	9,4±1,7	15,6±2,6	38,8±14,8	-
Gennemsnitlig varighed af opfølgning, dage	2.156	2.115	2.103	2.099	2.097	-
Total varighed af opfølgning, personår	30.010	29.318	29.363	29.253	29.188	-
Antal individer med atrieflimren eller atrieflagren	36	35	39	37	35	-
Incidensrate pr. 10.000 personår	12,0	11,9	13,3	12,6	12,0	-
Ikkejusteret <i>hazard rate</i> -ratio (95% konfidensinterval)	1,00	1,00 (0,63-1,59)	1,12 (0,71-1,76)	1,06 (0,67-1,68)	1,01 (0,63-1,61)	0,99
Justeret <i>hazard rate</i> -ratio ^b (95% konfidensinterval)	1,00	1,09 (0,68-1,75)	1,27 (0,80-2,04)	1,23 (0,77-1,98)	1,14 (0,70-1,85)	0,69

a) Referencekategori.

b) Justeret for alder, højde, *body mass index*, rygning, systolisk blodtryk, behandling for hypertension, total serumkolesterol og uddannelsesniveaue.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

ningsbias, idet enhver hospitalisering vil øge sandsynligheden for, at en ikkesymptomgivende atrieflimren diagnosticeres. Et højt alkoholforbrug kan dog også medføre, at helbredsproblemer ignoreres, og det vil medføre en modsatrettet opfølgingsbias.

Vi havde begrænset statistisk styrke, især blandt kvinder, så vi kan ikke udelukke muligheden af, at vi også ville have fundet en øget risiko for atrieflimren blandt kvinder, hvis flere kvinder havde fået atrieflimren.

Korrespondance: *Lars Frost*, Medicinsk-kardiologisk Afdeling A, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C. E-mail rlg04lfr@as.aaa.dk

Antaget: 10. januar 2005

Interessekonflikter: *Lars Frost* har modtaget støtte til forskningsprojekter fra Boehringer Ingelheim, Hjerteforeningen, Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, Dansk Nefrologisk Selskab, Hørslevs Fond, Laerdahls Fond for Akut Medicin, Merk Sharp & Dome, Lægerekredsforeningens Forskningsfond, Nycomed, og Pfizer, og han har modtaget honorar for rådgivning af AstraZeneca og Pfizer.

Denne undersøgelse modtog støtte fra Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (Bevilling nummer 22-02-0582), og fra Kræftens Bekæmpelse.

Katja Boll, programfører, og *Jytte Fogh Larsen*, sekretær, Kræftens Bekæmpelse, bistod i forbindelse med indsamling af data; *Anne Tjønneland*, læge, seniorforsker, og *Kim Overvad*, læge, forskningsleder hjalp med adgang til data. *Lone Juul Hansen*, statistiker, UNI-C, Danmarks IT-center for Uddannelse og Forskning, Aarhus, bistod i forbindelse med behandling og analyse af data.

This article is based on a study first reported in the Archives of Internal Medicine 2004;164:1993-8.

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste fremgår af originalpublikationen og kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 1994;271:840-4.
2. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. Am J Med 1995;98:476-84.
3. Wilhelmsen L, Rosengren A, Lappas G. Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and risk factors. J Intern Med 2001;250:382-9.
4. Stewart S, Hart CL, Hole DJ et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001;86:516-21.
5. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation 1997;96:2455-61.
6. Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA et al. Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern. J Clin Epidemiol 2002;55:358-63.
7. Djousse L, Levy D, Benjamin EJ et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. Am J Cardiol 2004;93:710-3.
8. Tjønneland AM, Overvad OK. Kost, kræft og helbred. Ugeskr Læger 2000;162:350-4.
9. Frost L, Vestergaard P. Alcohol and risk of atrial fibrillation or flutter: a cohort study. Arch Intern Med 2004;164:1993-8.
10. Overvad K, Tjønneland A, Haraldsdóttir J et al. Development of a semiquantitative food frequency questionnaire to assess food, energy and nutrient intake in Denmark. Int J Epidemiol 1991;20:900-5.

»Tab af kæben« som atypisk debutsymptom ved Kennedys syndrom

Reservelæge Katja Larsen & overlæge Torben Aagaard Smith

Amtssygehuset i Glostrup, Neurologisk Afdeling

Kennedys syndrom eller spinal og bulbær muskulær atrofi (SBMA) er en sjælden og langsomt progredierende neurodegenerativ lidelse med involvering af den proksimale ekstremitetsmuskulatur og den bulbære muskulatur. Sygdommen er x-bunden recessiv og debuterer oftest i 40-50-årsalderen [1]. Sygdommen er sjælden og formentligt underdiagnosticeret. Vi beskriver her en patient med atypiske debutsymptomer.

Sygehistorie

En 59-årig mand blev henvist grundet tiltagende symptomer igennem fire måneder i form af krampetendens/sitren i underansigtets muskulatur og kraftnedsættelse i kæbe og tyggemuskler. Symptomerne tiltog i løbet af dagen og ved udtræt-

ning. Patientens største problem var, at han ikke var i stand til at tale, tygge eller holde munden lukket uden at støtte underkæben. Der var ingen klager over nedsat kraft i ekstremiteterne og ingen sensoriske klager. Der var ingen familær disposition til neurologisk lidelse.

Objektivt (**Figur 1**) fandtes der moderat dysartrisk tale, let atrofi af mm. temporales og af mm. masseter. Desuden var der nedsat kraft grad 2 ved kæbelukning (underkæben måtte støttes med hånden) og nedsat kraft grad 4+ ved albuefleksion. Endvidere var der diskret postural tremor af begge arme.

Der fandtes normale sensoriske forhold inkl. bevaret vibrationssans, ingen atrofi af de små håndmuskler eller distal muskelsvaghed, ingen ptose ved Jollys prøve og normale reflekshold. Der var ingen fasciekulationer.

Ved en somatisk undersøgelse blev der bemærket diskret gynækomasti, som patienten angav at have haft i mange år.

Initialt var der mistanke om myastenia gravis, alternativt amyotrofisk lateralsklerose (ALS), og patienten blev under-