

Om alkoholens skyddande effekter mot hjärt-kärlsjukdom:

Ingen anledning för lågkonsumenter att öka sitt drickande

De som dricker alkohol flera gånger i veckan tycks inte ha nämnvärt lägre risk för kardiovaskulär sjuklighet än de som dricker någon gång i månaden. Det finns inget övertygande belägg för att de som dricker vin någon gång i månaden skulle ha något att vinna på att dricka flera gånger i veckan.

STAFFAN LINDEBERG

med dr, institutionen för medicin, Universitetssjukhuset i Lund
staffan.lindeberg@med.lu.se

PER-OLOF ÖSTERGREN

professor, Samhällsmedicinska institutionen, Malmö

■ På basen av epidemiologiska observationsstudier hävdar många läkare, nu senast Bengt Fagrell och Andrus Viidik i *Läkartidningen* 23/2003 (sidorna 2075-7), att övertygande belägg finns för att lätt till måttlig regelbunden konsumtion av alkoholhaltiga drycker skyddar mot hjärt-kärlsjukdom.

Det är inte länge sedan en lika stark övertygelse fanns att östrogentillskott efter klimakteriet förebygger hjärtinfarkt. Den övertygelsen var baserad på epidemiologiska observationsstudier som gav minst lika starkt stöd för ett kausalsamband som de aktuella alkoholstudierna [1]. Nu när resultaten från randomiserade placebokontrollerade studier visar att det inte var sant och att östrogenrentav bör undvikas sprider sig en skammens rodnad över läkarkåren [2]. Och gamla molekylärbiologiska hypoteser lämnar plats för nya.

Andra exempel på misslyckanden är tillskott av A-, C- eller E-vitamin i förebyggande syfte mot hjärtinfarkt. Trots starkt stöd i prospektiva observationsstudier och väl underbyggda mekanistiska resonemang sågs ingen effekt i randomiserade interventionsstudier [3].

Det är egentligen inget konstigt med dessa fynd. Störfaktorer (confounders) är en välkänd felkälla i epidemiologiska studier, och molekylärbiologin är komplicerad. Östrogenanvändare och personer med högt vitaminintag tycks ha skyddats från hjärtinfarkt genom andra livsstilsfaktorer än de som studerades.

Tidigare rekommendationer

Det konstiga är snarare att kompetenta professorer gärna bidrar till ett ökat vin-

ntag på tvivelaktig vetenskaplig grund. 1992 ansåg t ex Lars Werkö att det fanns vetenskapligt underlag för Socialstyrelsen eller Folkhälsoinstitutet att rekommendera två till tre glas vin om dagen [4].

Internationellt korrelerar alkoholintaget omvänt till mjölkkonsumtionen och då främst till andra beståndsdelar i mjölk än fett [5-7]. Alkoholkonsumtion som förklaring till den internationella variationen i hjärt-kärlödlighet tycks försvinna när även laktosintag tas med i analysen [7, 8]. Så vem vet, det är kanske genom att avstå från mjölk som vindrickarna skyddar sig? Det skulle stämma med att alkohol ibland påstås vara mer skyddande om det intas vid måltider [9].

Vad ska vi i så fall rekommendera?

Om vi ändå antar att en oberoende negativ relation föreligger mellan alkoholin- tag och hjärt-kärlsjuklighet, är den då av ett slag som motiverar att läkare uppmanar lågkonsumenter att dricka mer alkohol? Nej, inte såvitt vi kan utläsa av förefintliga studier [9-11]. I flertalet av dem är nämligen den största skillnaden i kardiovaskulär risk den ses mellan absolutister och lågkonsumenter, en gammal observation som föranledde Shaper att avråda från att låta absolutisternas risk bli referensnivå [12]. De som dricker alkohol flera gånger i veckan tycks inte ha nämnvärt lägre risk än de som dricker någon gång i månaden. Eller rättare sagt, stöd för motsatsen saknas i flertalet publicerade studier.

Delar irritationen

Med tanke på den enorma ohälsa som alkohol orsakar delar vi Johnny Ludvigssons och Monica Lejman Dahlströms irritation över onyanserad propaganda för dagligt alkoholintag [13], en propaganda som vi utan tvekan anser underbyggs av bland annat nämnda professorers rapporter.

Och till dig som hittills njöt dig med att dricka vin någon gång i månaden vill vi säga: Bli inte orolig, det finns inget övertygande belägg för att du skulle vinna något på att dricka flera gånger i veckan.

Referenser

1. Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy. *BMJ* 1998;317:457-61.
2. Laine C. Postmenopausal hormone replacement therapy: how could we have been so wrong? *Ann Intern Med* 2002;137:290.
3. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. London: BMJ Publishing Group; 2002.
4. Werkö L. 2-3 glas vin om dagen - bra för hjärtat? *Läkartidningen* 1992;89:1164-5.
5. Moss M, Freed D. The cow and the coronary: epidemiology, biochemistry and immunology. *Int J Cardiol* 2003;87:203-16.
6. McLachlan CN. beta-casein A1, ischaemic heart disease mortality, and other illnesses. *Med Hypotheses* 2001;56:262-72.
7. Segall JJ. Dietary lactose as a possible risk factor for ischaemic heart disease: review of epidemiology. *Int J Cardiol* 1994;46:197-207.
8. Popham RE. Variation in mortality from ischaemic heart disease in relation to alcohol and milk consumption. *Med Hypotheses* 1983;12:321-9.
9. Vogel RA. Alcohol, heart disease, and mortality: a review. *Rev Cardiovasc Med* 2002;3:7-13.
10. Fagrell B, De Faire U, Bondy S, Criqui M, Gaziano M, Gronbaek M, et al. The effects of light to moderate drinking on cardiovascular diseases. *J Intern Med* 1999; 246:331-40.
11. Theobald H, Bygren LO, Carstensen J, Engfeldt P. A moderate intake of wine is associated with reduced total mortality and reduced mortality from cardiovascular disease. *J Stud Alcohol* 2000;61:652-6.
12. Shaper AG. Alcohol and mortality: a review of prospective studies. *Br J Addict* 1990;85:837-47.
13. Ludvigsson J, Dahlström Lejman M. Om-dömeslöst om alkoholens fördelar! *Läkartidningen* 2003;100:1546-7.

Replik

På följande sidor svarar Bengt Fagrell och Andrus Viidik.

Replik 1:

Positiva resultat kring alkohol måste tydligen förnekas

Acceptera de vetenskapliga fakta som finns för och emot alkohol som dryck. Medelålders eller äldre personer skall inte behöva känna skamkänsla över att han/hon konsumerar en drink eller något glas vin regelbundet, vilket snarare kan vara av godo. Missbruk ska självklart motarbetas och det vore bättre att vi ägnade oss åt det i stället för att debattera måttlighetsdrickande hos medelålders och äldre.

BENGT FAGRELL

professor emeritus, institutionen för medicin, Karolinska sjukhuset, Stockholm
bengt.fagrell@ks.se

II Kollegorna Lindeberg och Östergren ifrågasätter de många studier som visar att ett lätt till måttligt regelbundet intag av alkohol minskar insjuknande och död i hjärt-kärlsjukdom hos medelålders och äldre människor. Själv anser jag fortfarande, och flera med mig, att den vetenskapliga dokumentation som finns är övertygande för ett sådant samband, och jag skall bara i korthet försöka bemöta den kritik som framförs i artikeln.

Grunden

1. Man anför att data endast bygger på »epidemiologiska observationsstudier« och »en tveksam grund«. Jag vet inte vad man använder för måttstock i detta yttrande, men det rör sig faktiskt om ett mycket stort antal studier, många från ytterst välrenommerade institutioner, och som kritiskt granskats innan de publicerats. I den workshop som kollegan Ulf de Faire och jag anordnade 1998 för att just låta några av världens ledande auktoriteter inom området göra en kritisk genomgång av den vetenskapliga dokumentationen bakom ovan nämnda relation, blev slutsatsen att den gällde [1].

2. Därefter anför man exempel på områden där läkarkåren »med skammens rodnad« efter randomiserade interventionsstudier minsann fått se att vissa relationer faktiskt inte gällde. Som alla naturligtvis förstår går det inte att genomföra någon prospektiv, randomiserad, placebokontrollerad studie inom det aktuella området. Det är förstås en svaghet i de studier som presenterats, men något som vi är tvungna att acceptera.

3. Man framför sedan argument för att det kanske inte är alkoholen i sig, utan

störfaktorer (confounding factors) som förklarar relationen som framkommit. Detta diskuterades ingående i nämnda workshop, och slutsatsen blev att detta naturligtvis inte helt kan uteslutas, men att man i de flesta studier under det senaste decenniet i sina meta-analyser tagit hänsyn till en rad sådana faktorer, bl a kost, motion, social status, kön m m.

Absolutister som kontrollgrupp

4. Att använda »absolutister« som kontrollgrupp har man sedan länge insett vara vanskligt, och den citerade kollegan Gerry Shaper var faktiskt med i den grupp som medverkade i nämnda workshop. I de allra flesta studier under det senaste decenniet användes därför »occasional drinkers« och inte »absolutister« som referensgrupp, vilket vi också tagit hänsyn till vid genomgången av artiklarna. Detta framgår klart i refererade artikel [1].

Missbruk skall med kraft motarbetas

5. Som jag vid upprepade tillfällen förklarat är jag och mina författarkollegor klart medvetna om alkoholmissbrukets förödande konsekvenser för både individ och samhälle. Detta behöver väl därför inte återigen närmare poängteras.

Veckokonsumtionens storlek

6. Sedan anför följande: »De som dricker alkohol flera gånger i veckan tycks inte ha nämnvärt lägre risk än de som dricker någon gång i månaden. Eller rättare sagt, stöd för motsatsen saknas i flertalet publicerade studier.« Som påpekats ovan i punkt 4 har man i de studier som vi refererat till använt just »occasional drinkers« som referensgrupp. Jämfört med denna grupp har en genomsnittlig riskreduktion på 20–50 procent kunnat registreras för dem som regelbundet dricker lätt till måttligt. Hos åldersdiabetiker var reduktionen 79 pro-



Foto: IBL

Låt hjärtat vara med.

cent (sic!) i en studie [2]. I en helt färsk undersökning från Harvard Medical School [3] har man även visat att risken för kvinnor i 25–40-års åldern att få åldersdiabetes under en tioårsperiod halverades (CI: 0,42 [0,20–0,90]) vid lätt till måttlig alkoholkonsumtion (5,0–14,9 gram alkohol/dygn). Vi anser nog att dessa riskreduktioner är påtagliga, och inte bara »nämnvärt lägre«.

Läs våra slutsatser

7. Jag kan inte heller påminna mig att vi använt oss av »onyanserad propaganda« för att föra fram vårt budskap, och det finns anledning att citera våra slutsatser då tydligen författarna inte läst den refererade artikeln i sin helhet [1]:

»Based on the data available today we think that the following statements can be made:

- There are no scientific reasons to propose general recommendations to increase alcohol consumption in the population
- Recommendations to individuals on alcohol consumption should be based on the balance of risks and benefits to that particular individual
- All heavy drinkers should be encouraged to reduce their consumption
- Most light to moderate drinkers need no specific advice
- Non-drinkers should not generally be encouraged to start drinking
- There are no overall evidence that

there is any difference in protective effects between beer, wine or spirits on athero-thrombotic cardiovascular events.«

Acceptera fakta

Låt oss nu hoppas att vi på ömse sidor om »frontlinjen« i debatten inom detta känsliga område kan acceptera de vetenskapliga fakta som finns för och emot alkohol som dryck, och att den svenska medelålders eller äldre människan inte skall behöva känna skamkänsla över att han/hon konsumerar en nubbe eller något glas vin regelbundet, vilket snarare kan vara av godo.

Självklart skall allt missbruk med kraft motarbetas, och jag tycker att det vore bättre att vi gemensamt ägnade oss åt detta istället för att föra en debatt kring lätt- till måttlighetsdrickande hos medelålders och äldre individer.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Fagrell B, De Faire U, Bondy S, Criqui M, Gaziano M, Grønbaek M, et al. The effects of light to moderate drinking on cardiovascular diseases. *J Intern Med* 1999;246:331-40.
2. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BEK, Cruickshanks KJ. Alcohol intake and the risk of coronary heart disease mortality in persons with older-onset diabetes mellitus. *JAMA* 1999;282:239-46.
3. Wannamethee SG, Camargo CA Jr, Manson JE, Willett WC, Rimm EB. Alcohol drinking patterns and risk of type 2 diabetes mellitus among younger women. *Arch Intern Med* 2003;163:1329-36.

Tidigare inlägg

Ludvigsson J, Lejman Dahlström M. Omdömeslöst om alkoholens fördelar! *Läkartidningen* 2003;100:1548-9.

Fagrell B. Om alkoholens nytta och risker Omdömeslös kritik av kolleger! *Läkartidningen* 2003;100:2075-6.

Viidik A. Nyanserat om alkohol, tack! *Läkartidningen* 2003;100:2076-7.

Ludvigsson J, Lejman Dahlström M. Replik: Budskap om alkohol kan uppenbarligen missförstås! *Läkartidningen* 2003;100:2077-8.

Fagrell B. Slutreplik: Kände mig utpekad som »professor«. *Läkartidningen* 2003;100:2078.

Replik 2:

Nyanserat om alkohol – en nåd att stilla bedja om

En debatt som denna om alkoholens nytta och risker kan föras såväl retoriskt som på ett fundament av vetenskapliga forskningsresultat. Den retoriska kan ta sig vissa friheter på exakthetens bekostnad medan den forskningsbaserade måste hålla sig till det sakliga. Osakliga påhopp överskrider gränsen för kollegialitet. Sakfel i inlägg, som till synes är vetenskapliga, skadar argumentationen.

ANDRUS VIIDIK
professor, Wien, Österrike
av@ana.au.dk

■ Johnny Ludvigsson och Monica Lejman Dahlström (L&LD) skriver i *Läkartidningen* 23/2003 (sidorna 2077-8) att »[Viidik] argumenterar som om han vore påläst i ämnet (vilket vi förmodar) ...«. Min bakgrund för att skriva inlägget är att jag i omkring 40 år varit verksam inom gerontologi, inom vilket ämnesområde jag f n är medarbetare vid redaktionen av tre internationella vetenskapliga tidskrifter och blivit utnämnd till hederdoktor.

Ett par kommentarer i övrigt:

Jag förespråkade inte att man skall »uppmana till daglig alkoholkonsumtion från 20-årsåldern«. Det jag betonade var de epidemiologiska undersökningarnas begränsningar. Analyserna av moderat konsumtion av rödvin gäller breda utsnitt av befolkningsgrupper med stora åldersspridningar (i några fall från 20-årsåldern och uppåt). Det finns, så vitt jag vet, inga analyser som visar huruvida nyttan av rödvin stiger eller faller med åldern.

Jag hade valt den danska undersökningen som ett exempel, eftersom den är väl genomförd och tar hänsyn till en rad störfaktorer (confounders), exempelvis utbildning, rökning och fetma. Fagrell refererar i sitt svar till en bred analys (med 68 referenser) av sambandet mellan alkohol och hjärt-kärlsjukdomar [1].

Samma som med östrogentillskott?

Staffan Lindeberg och Per-Olof Östergren instämmer i detta nummer med L&LD och antyder att övertygelsen om nytan av alkoholhaltiga drycker kommer att gå samma väg som den om östrogentillskott efter klimakteriet, dvs visa sig vara vetenskapligt ohållbar.

Problemet är bara att frågan om nyttan av östrogentillskott inte är så enkel

som L&Ö vill göra gällande. Här måste man skilja mellan relativt kortvarig behandling av besvär efter menopausen och profylax mot hjärt-kärlsjukdom hos friska kvinnor. För det sistnämnda är bakgrunden följande. Medan en rad observationsstudier hade givit motstridiga resultat åberopar L&Ö Barrett-Connor [2] som referens till att en »stark övertygelse fanns att östrogentillskott efter klimakteriet förebygger hjärtinfarkt«. L&Ö använder här fel referens eller har missat att Barrett-Connor tydligt skrev att »the prescription of oestrogen to prevent heart disease in health women is premature, because neither the fact nor magnitude of cardioprotection can be known without clinical trials«.

Studie av profylaktisk hormonterapi

För att bli undersökta huruvida profylaktisk hormonterapi efter klimakteriet var befogad inledde National Institutes of Health i USA WHI-studien (Women's Health Initiative), av vilken HTR-

Det bästa sättet att avlägsna tvivlet från tvivlarnas själar vore en stringent vetenskaplig metaanalys av litteraturen om olika former av alkohols inverkan på sjuklighet och biologiskt åldrande.

grenen (Hormone Replacement Therapy) stoppades förra året (efter i genomsnitt 5,2 år i stället för 8,5). Här användes en bestämd kombination av östrogen och progesteron randomiserat mot placebo. Orsaken till stoppet var att HTR-gruppen vid en kontrollpunkt hade något fler tillfällen av bl a bröstcancer än placebogruppen (38 mot 30 per 10 000 kvinnoår) och dödsfall i hjärt-kärlsjukdomar (15 mot 13/10 000), vilket över-skred en förutbestämd stoppgrens. Analyserna av riskfaktorer, störfaktorer och andra data är ännu inte publicerade.

Den gren av WHI där kvinnor behandlas med östrogen efter genomgången hysterektomi fortsätter däremot utan problem. Det är ännu för tidigt att dra slutsatser om vad som i HTR-grenen orsakats av östrogen och progesteron, liksom huruvida olika progesteronvarianter har olika effekter. Kanske »sprider sig skammens rodnad över läkarkåren« (vilket L&Ö förmodar), men i så fall av andra anledningar än läsning av de preliminära resultaten från HTR-grenen av WHI-studien.

Mjolk och vin

L&Ö har också problem med sina referenser när de försöker dokumentera sitt påstående »vem vet, det är kanske genom att avstå från mjölk som vindrickarna skyddar sig«. McLahlan's arbete [3], som de refererar till och som skulle visa en negativ korrelation mellan konsumtion av mjölk och alkohol, nämner varken alkohol eller vin, medan deras andra två referenser har analyser eller omnämnande av alkohol. Här accepterar L&Ö studier där man analyserar statistiska skillnader mellan länder, en mera grovmaskig metod än de epidemiologiska studier om alkohol som L&Ö misstänkliggör.

Etiska domare

L&Ö gör sig till etiska domare och frågar, förutsatt att det trots allt föreligger en negativ relation mellan alkoholintag och hjärt-kärlsjukdomar, »är den då av ett slag som motiverar att läkare uppmanar lågkonsumenter att dricka mer alkohol?« De svarar »nej« med hänvisning till tre referenser (som skulle gälla för »förefintliga studier«). En av dessa är den av Fagrell och medförfattare [1] som konkluderar att en moderat daglig alkoholkonsumtion minskar risken för död av kardiovaskulära orsaker med 10–50 procent, mest hos dem med en eller flera riskfaktorer. Kan L&Ö svara »ja« vid 100 procent eller inte ens då?

Slutligen får L&Ö problem med engelsmannen AG Shaper som 1990 enligt L&Ö avrådde »från att låta absolutisternas risk bli referensnivå«. Han var 1999

emellertid medförfattare till det ovan nämnda arbetet med Fagrell som försteförfattare [1] där tio experter bl a drar slutsatsen att »life long teetotalers or occasional drinkers would appear to provide the most appropriate, and least biased reference category«.

Ivan Bratt och Albert Engström

Det bästa sättet att avlägsna tvivlet från tvivlarnas själar vore en stringent vetenskaplig metaanalys av litteraturen om olika former av alkohols inverkan på sjuklighet och biologiskt åldrande; en randomiserad långtidsstudie av ett par dagliga glas rödvin mot placebo vore omöjlig att genomföra. En sådan metaanalys av HTR [4] kom för övrigt till samma resultat som den randomiserade HTR-grenen av WHI-studien.

Ännu en gång ...

Min utgångspunkt har hela tiden varit att se konsumtion av rödvin i sammanhang med det biologiska åldrandet. Den som vill veta något om det biologiska åldrandet och om det kan påverkas, kan kanske läsa den korta översiktsartikel som sammanfattar innehållet i den keynote-föreläsning jag höll på den fjärde europeiska

gerontologikongressen [5].

Men – det är kanske för mycket att hoppas på en nyanserad debatt om alkohol i ett land som fostrat så olika personligheter som Ivan Bratt (motbokens och Systembolagets skapare) och Albert Engström (»Kräfte kräva dessa drycker«).

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Fagrell B, de Faire U, Bondy S, Criqui M, Gaziano M, Gronbaek M, et al. The effects of light to moderate drinking on cardiovascular diseases. *J Intern Med* 1999;246: 331-40.
2. Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy. *BMJ* 1998;317:457-61.
3. McLachlan CN. beta-casein A1, ischaemic heart disease mortality, and other illnesses. *Med Hypotheses* 2001;56:262-72.
4. Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002; 137:273-84.
5. Viidik A. The biological ageing is our inescapable fate – but can we modify it? *Z Gerontol Geriatr* 1999;32:384-9.

Slutreplik om blodtryckssänkande läkemedel:

Vi vill ha ett verk med klös i!

Vi är de största vänner av Läkemedelsverket. Men vi vill ha ett verk med klös i! Svenska patienter behöver myndighetens skydd mot de världsomspännande bolag som nu dikterar agendan i många medicinska spörsmål.

BENGT JÄRHULT

distriktsläkare, Ryd och Öxnehaga;
Primärvårdens FOU-enhet, Jönköping
bengt_jarhult@hotmail.com

SVEN-OLOV LINDAHL

distrikts- och informationsläkare, Eksjö
sven-olov.lindahl@telia.com

■ När vi ber om en förklaring till myndighetens råd om högt blodtryck, som styrt forskrivningen av hypertonimedel för miljardbelopp under 1990-talet, två Björn Beermann [1] sina händer. Han lägger ansvaret på ett antal allmänmedicinprofessorer.

Det är signifikativt att när tunga intressenter som Läkemedelsförmånsnämnden och Apoteket AB föreslår ett oberoende informationsinstitut [2] nämns inte Läkemedelsverket som en naturlig samlingspunkt för en slagkraftig, icke-kommersiell kunskapsspridning.

■

Bör hänvisa till produktmonografin

Pfizer har valt att inte svara på vår konkreta kritik av deras Fasstexter.

Informationsgranskningsmannen (IGM) bör ålägga Pfizer att ändra reklamen för Alfadil BPH. I bl a Läkartidningen har förekommit en annons med ett rymdskepp från »Alpha Centauri – brightest star ...?«. Det är sakligt oriktigt att skriva »För fullständig information se Fass«. Den finns inte där. Tills Fass är rättad bör IGM ålägga Pfizer att hänvisa till produktmonografin på www.mpa.se.

Pfizers kommersiella hänsyn är väl kända av allmänläkarna genom Daisytutbildningen. I JAMA kritiserar nu Pfizer för att man lagt ner en stor jämförande studie av verapamil, atenolol och diuretika [3]. Detta mot den vetenskapliga