

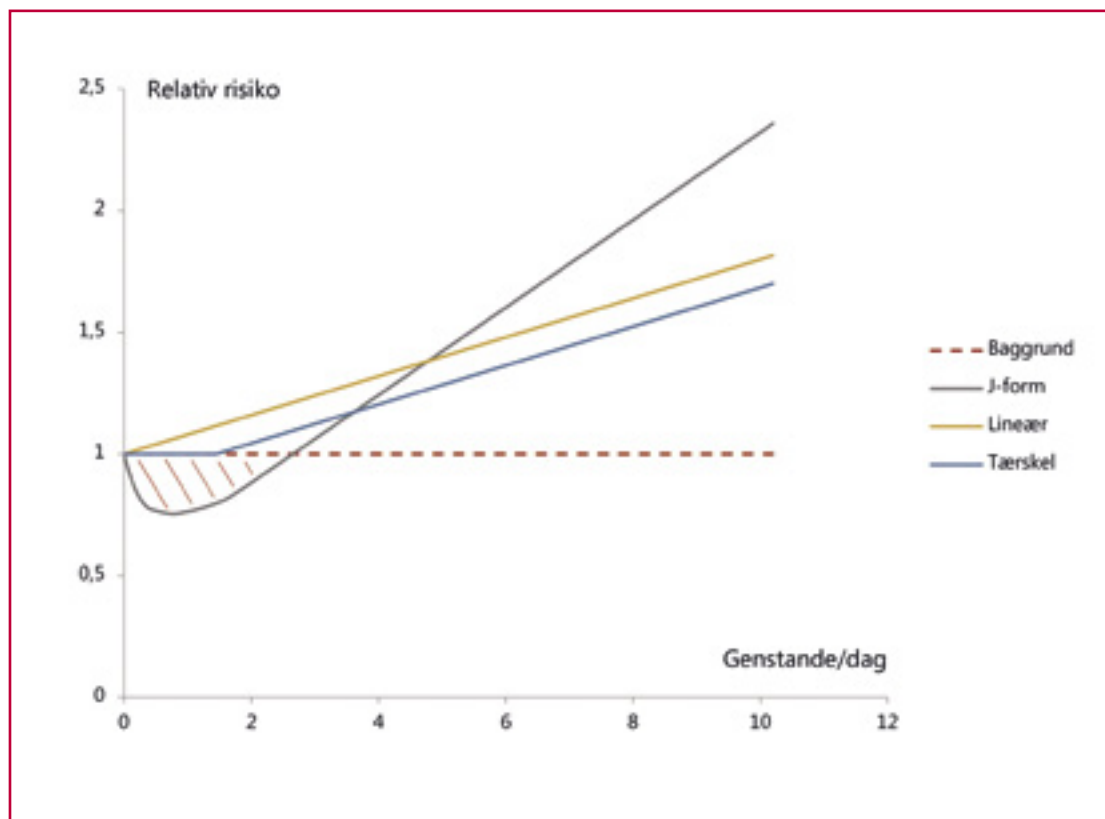
## 7

# ALKOHOL, MODERATION OG SUNDHED

**Af**  
**LARS OVE DRAGSTED**  
PROFESSOR, PH.D.  
INSTITUT FOR  
IDRÆT OG ERNÆRING,  
KØBENHAVNS UNIVERSITET

MODTAGET STØTTE TIL  
SEMPER ARDENS-PROJEKTET:  
*INDIVIDUAL RESPONSE AND  
COMPLIANCE WITHIN A  
MULTI-CENTER ALCOHOL  
TRIAL (MCAT)*

Sundhed er noget, alle kan tale med om, men sundhed er ikke defineret på en måde, der gør det muligt at måle. At moderat indtag af alkohol kan have gavnlige sundhedsmæssige virkninger, er derfor dømt til at være kontroversielt. Nye teknologier indenfor forskning i stofomsætning og analyse af store og komplekse datasæt med avancerede statistiske og biologiske modeller er grundlag for nye strategier for at forstå og underbygge sundhedsmæssige virkninger og bliver her brugt til at undersøge dilemmaet om alkohol og sundhed.



Figur 1  
Forskellige kurveforløb til at beskrive sammenhænge mellem alkoholindtag og risiko for sygdom. Risikoen er sat til 1 for personer, der slet ikke indtager alkohol (rød, stiplede linje). Den J-formede kurve viser en lavere risiko ved moderat indtag af alkohol mellem en halv og ca. 2 genstande om dagen. Det rødskraverede område viser den mulige sundhedseffekt, fx i form af lavere dødelighed. De to lineære kurver (gul og blå) er dem, man finder for bl.a. brystkræft (uden tærskel) og leversygdom (med tærskel).

At diagnosticere konkret sygdom kan være komplekst, men at måle sundhed er langt sværere. Sundhed er ikke defineret som noget måleligt, men blev i 1947 defineret af FN som en tilstand af fuldstændig kropslig og mental balance og ikke blot fravær af sygdom. Forskning i sundhedsmæssige virkninger af bl.a. mad, livsstilsfaktorer og motion fører derfor ofte til kontroverser. Et godt eksempel er kontroversen om alkohol og sundhed. Alkohol har en spændende kulturhistorie, der går helt tilbage til oldtiden og den legendariske by, Ur, hvor den måske eneste bevarede genstand fortæller, hvor i byen det bedste øl kan fås. De kulturelle, politiske og religiøse syn på alkoholiske drikke afspejler en betydelig uenighed, lige fra vidtgående accept til komplet afvisning.

Dette afspejler sig også i nutidens videnskabelige litteratur om alkohol og sundhed. De negative effekter har været genstand for mest opmærksomhed, især virkninger ved høje indtag, og de er derfor ganske godt forstået. De seneste årtiers observationer af positive sundhedseffekter ved moderat indtag har haft sværere ved at vinde indpas: Ingen ville i starten erkende, at de var der. Dette spørgsmål om sundhed deler stadig den videnskabelige verden i to. WHO anbefaler f.eks. total afholdenhed fra alkohol. Sundhedsstyrelsen i Danmark og i man-

ge andre lande har pragmatisk sat øvre grænser på to genstande dagligt for mænd og én for kvinder. Den omfattende videnskabelige litteratur om alkohols virkninger i organismen forklarer kun i ringe grad de underliggende årsager til mulige forebyggende virkninger. Nogle forskergrupper afviser endda helt, at der er gavnlige virkninger af et moderat alkoholindtag, fordi årsags-virkningsforhold er så vanskelige at belyse, når det handler om sundhed.

Så der er et stort behov for at udvikle bedre metoder, både til at måle og til at forstå de virkninger, der kan ligge bag. Og nye metoder og redskaber er en vigtig del af denne forskning. Metabolisk profilering (se faktaboks 1) og udvikling af metoder til at fusionere forskellige slags data for systematisk at generere de mest plausible hypoteser er det videnskabelige metodegrundlag i dette projekt. Fokus er på dilemmaet om moderat indtag af alkohol og effekter på sundhed.

### Alkohol og forebyggelse

Den centrale observation er, at et moderat indtag af alkohol er associeret med lavere dødelighed og lavere risici for bl.a. hjertekarsygdom og diabetes i de fleste befolkningsundersøgelser. Meta-analyser, der lægger alle befolkningsundersøgelserne sammen i en statistisk styrket undersøgelse, har længe

Metabolisk profilering eller metabolomics er betegnelsen for en række fysisk-kemiske teknikker til samtidig måling af et meget stort antal af organismens omsætningsstoffer (metabolitter) og andre kemiske stoffer i en prøve, f.eks. af blodplasma. Den resulterende metaboliske profil omtales ofte som metabolomet i analogi med betegnelsen, genomet, for alle generne i en organisme.

peget på en såkaldt J-formet sammenhæng mellem alkoholindtag og dødelighed. Kurven har minimum mellem ½-2 genstande. Denne kurveform ses også for de fleste hjertesygdomme og for diabetes, men ikke for leversygdomme eller brystkræft, hvor der i stedet ses lineære sammenhænge, se Figur 1.

Der kommer hvert år nye befolkningsundersøgelser til, der er baseret på bagudrettede analyser af personers drikkevaner, og de peger stort set alle i den samme retning, men uanset hvor mange nye undersøgelser, der kommer til af denne type, vil de aldrig lede til en overbevisende årsagssammenhæng. Den eneste sikre måde at påvise en årsagssammenhæng er eksperimentelt, altså med en stor lodtrækningsundersøgelse (se faktaboks 2). En sådan undersøgelse er under planlægning i USA, sponsoreret af National Institutes of Health. Den vil ikke være enkel at udføre, men kunne endegyldigt afklare, om der er en årsags-virkningsrelation mellem moderat indtag af alkohol og bl.a. dødelighed. Sådan et forsøg vil imidlertid ikke i sig selv skabe noget kendskab til de bagvedliggende metaboliske mekanismer. Koblingen mellem langtidseffekter i den slags forsøg og biologiske forandringer bygger normalt på systematisk test af hypoteser i forskellige celle- og dyremodeller, men kan med nyere metoder også til dels udføres hos mennesker. I "Forskningsgruppen for forebyggende ernæring" gennemfører vi kontrollerede kostforsøg med frivillige forsøgspersoner og analyserer ændringer i metabolomet over tid. Metabolomet er et udtryk for samtlige metabolitter og andre små molekyler, der befinder sig i prøvematerialet, f.eks. blod, urin, hår eller feces, se Figur 2. Denne type af undersøgelser kan også anvendes til bedre at forstå virkningerne af alkohol efter lave eller moderate indtag.

I undersøgelserne kan informationer om ændringer i metabolomet i tidsforløb sammenholdes med samtidige fysiologiske eller adfærdsmæssige ændringer og anvendes i prædiktionsmodeller, hvor de mest forklarende metabolitter indgår. Disse glidende forandringer og den enkelte evne til at genoprette balancen synes at være et godt bud på en moderne definition af sundhed, især når ændringerne gælder risikofaktorer for sygdom. Herved skabes nye hypoteser om mulige årsagssammen-

hænge mellem kostfaktorer, som f.eks. alkohol, og ændringer i risikofaktorer på metabolisk niveau, og disse hypoteser kan så testes i nye forsøg. Datagrundlaget kan gå langt videre end metabolomet og kan også omfatte oplysninger om tarmens mikrobiota, spørgeskemaundersøgelser, billedanalyser, osv. Denne vidtgående datafusion giver mulighed for at undersøge sammenhænge i mange dimensioner, f.eks. hvis der er flere uafhængige mekanismer.

### Alkohol og det "gode" kolesterol

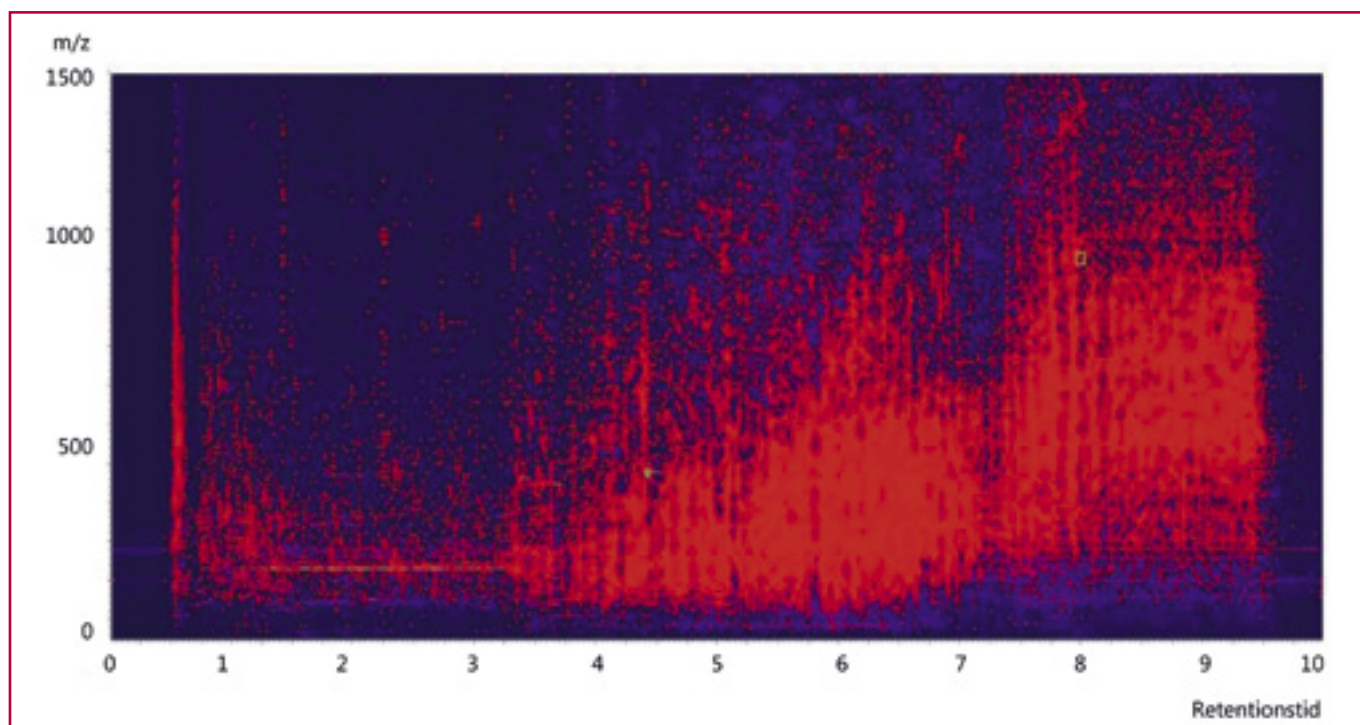
Man kan anvende denne strategi på undersøgelser af sygdomsudvikling som sådan, men for at studere sundhed er det mere interessant at se på forebyggelse af forandringer, der ligger langt tidligere i forløbet. Det kan derfor være nærliggende at se lidt på kendte biokemiske, fysiologiske og adfærdsmæssige virkninger af alkohol. Der er adskillige biokemiske faktorer, der hver for sig eller tilsammen kunne bidrage til den observerede gunstige effekt ved moderat indtag. Alkohol er for eksempel associeret med højere plasmaniveauer af det "gode" HDL-kolesterol og af hormonet adiponektin, der bidrager til at regulere blodsukker (se faktaboks 3). Alkohol er også associeret med lavere niveauer af fibrinogen, der er en faktor i blodpropper. Virkningerne kan alle bidrage til at sænke sygdomsrisikoen. Det bringer os måske et skridt videre mod en forståelse, idet vi nu har risikofaktorer og effekter, vi kan skabe prædiktionsmodeller for.

En nylig undersøgelse af sammenhængen mellem selvrapporteret alkoholindtag og et større antal biokemiske faktorer i blodet viser, at alkohol synes at påvirke mange af dem, men sammenhængen med indtaget varierer fra helt lineære stigende eller faldende forløb med alkoholindtaget til J-formede, U-formede eller blandede sammenhænge. Denne kompleksitet indikerer, der må være flere underliggende mekanismer, og at der kan være yderligere faktorer, der ikke er taget højde for, f.eks. tidsforløbet efter indtag af alkohol og mønsteret i indtaget; især mønsteret synes at have stor betydning for risiko, idet 7 genstande om ugen er associeret med lavere dødelighed, når de er fordelt over syv dage, men med højere dødelighed, hvis de er drukket inden for en dag.



**Alkohol er for eksempel associeret med højere plasmaniveauer af det "gode" HDL-kolesterol og af hormonet adiponektin, der bidrager til at regulere blodsukker.**





Også fysiologiske variable påvirkes af alkohol. Blodtryk har f.eks. en kompleks sammenhæng med alkoholindtag. Der synes at være et umiddelbart fald og en senere stigning efter indtag af en enkelt genstand, mens det samlede billede af sammenhængen mellem blodtryk og det gennemsnitlige indtag af alkohol fremstår sløret, formentlig fordi der sjældent i undersøgelserne er taget højde for tiden siden sidste genstand. Adfærdsmæssige variable som fysisk aktivitet og søvn viser ligeledes denne slags komplekse sammenhænge, hvor dosis af alkohol, drikkemønster og tiden for målingerne synes at spille ind, men sjældent er inddraget i samme undersøgelse.

For at skabe grundlag for en mere grundvidenskabelig indsigt i mekanismerne er det nødvendigt at gennemføre undersøgelser, der sikrer mere detaljerede informationer om virkningerne af dagligt alkoholindtag eller afholdenhed; de skal omfatte både måltidsstudier og gentagen indtagelse. Det er klart, der kan opstilles hypoteser *a priori*, især i relation til de risikofaktorer, der allerede er nævnt ovenfor, men reelt er der et meget bredt forklaringsfelt, og det er derfor hensigtsmæssigt at benytte en åben, eksplorativ tilgang og at inddrage så mange observationer af mulig relevans, som det med rimelighed kan lade sig gøre at skaffe. Det vil sige oplysninger relaterede til livsstil og vaner samt psykosociale, adfærdsmæssige, fysiologiske, genetiske og biokemiske informationer kan meget vel indgå i et fusioneret datasæt i forsøgenes eksplorative fase.

### Big data-tilgang og -efterlevelse

Med metabolomics og andre moderne metoder kan man ud fra gentagne blod- eller urinprøver skabe meget brede profiler af bl.a. genetiske og kemiske informationer, på nu-dansk kaldet "big data". Man kan med metabolomics eksempelvis observere nogle tusinde kemiske stoffer i en prøve i en enkelt analysegang. Disse stoffer giver informationer om stofskifte, kost-indtag, rygning, alkoholindtag og om mikrobiotaen i tarmen, altså en række dynamiske og funktionelle oplysninger. Er der tale om blodplasma, giver oplysningerne information om tilstanden lige nu. Tages serier af prøver, kan variationen over tid følges for alle parametre på en gang. Benyttes i stedet andre prøvetyper, f.eks. døgnurin, hår eller negleklip, bliver det i stedet et gennemsnit over opsamlingsperioden, altså et døgn eller måske flere uger eller måneder. Et meget væsentligt aspekt i dette er, at det kan styrke undersøgelsens validitet ved at bidrage med objektive mål for deltagerens efterlevelse af de instruktioner, de har fået, hvilket vil sige deltagerens evne til at overholde de drikkevaner, de er blevet pålagt at følge i undersøgelsen. Alkohol danner for eksempel selv omsætningsprodukter, der kan genfindes i alle disse prøvetyper. Det er også muligt at sammenholde almindelige genetiske variationer i omsætningen af alkohol blandt forsøgsdeltagerne med de metaboliske konsekvenser.

Med nutidens regnekraft er det muligt at arbejde med meget store datasæt og at inddrage data af

Figur 2  
Illustration af de mange signaler, der indgår i metabolomet fra blodplasma. Hver streg eller prik er et kemisk stof. De mest fedtopløselige stoffer er længst til højre, mens de mest vandopløselige er i venstre side. Antallet af signaler kan være over 20.000, men der er ofte flere signaler fra samme stof, da fragmenter af molekyler er meget almindelige og danner deres egen prik eller streg i diagrammet.

Observationelle studier er befolkningsundersøgelser, hvor man kortlægger mulige sammenhænge mellem f. eks. deltagernes kost og deres sundhedstilstand. Sundhed og sygdom følges som oftest frem i tiden. Man kan ikke slutte noget om årsags-virkningsforhold ud fra observationelle studier. I eksperimentelle studier kan man undersøge årsag og virkning, f. eks. i lodtrækningsundersøgelser, hvor deltagerne efter lodtrækning f.eks. får tildelt en bestemt type mad eller drikkevare ud af to mulige. Herefter kan man følge sundhedseffekterne af de to kosttyper.

meget forskellig struktur i eksplorative undersøgelser gennem datafusion. De forskellige multivariate modeller, der typisk indgår i prædiktions, leverer til gengæld ikke éntydige svar, men derimod forklaringsmodeller, hvor måske 10 eller 20 ud af tusindvis af variabler er nok til at forudsige de virkninger, vi ønsker at forstå. De kan desuden levere netværksmodeller, der viser de overordnede associationer mellem variablerne. Udkommet af denne tilgang er især, at der kan genereres langt bedre informerede hypoteser om den mulige årsagssammenhæng.

I en stor lodtrækningsundersøgelse ville man kunne teste hypoteserne på et eller flere sub-sæt af deltagerne hen over flere år. Dermed kan man sammenbygge testning af den overordnede forebyggende effekt med eftervisning af mekanismer. Denne strategi kunne hjælpe til at nå dybere ned i de underliggende lag af forklaringer og forståelse og dermed skabe mere tillid til resultatet.

### Tidligere modeller

Udvikling af biomarkører til at måle nyligt indtag af fødevarer bruger i vidt omfang multivariate analyser. I et konsortium af 15 forskergrupper fra Europa og Nordamerika er vi ved at kortlægge alle almindelige fødevarergrupper på denne måde. Vi har bl.a. udviklet en biomarkør for indtag af øl (også alkoholfri), der omfatter fire stoffer fra henholdsvis byg, maltning, humle og gæring, som indbefatter omsætningen i mennesket. Kombinationen af disse stoffer vil kun findes i organismen efter indtag af øl, og vi vil derfor kunne måle efterlevelse i forsøg med alkohol, hvor også alkoholfri øl kan indgå i kontrolgruppen.

Vi har også tidligere benyttet denne tilgang til at udlede en forklaringsmodel til at vurdere efterlevelsen i mere komplekse kostundersøgelser, hvor deltagerne f. eks. skulle spise en konstrueret kost med mulige sundhedseffekter som "ny nordisk hverdagsmad". Her kunne vi se, at dårlig overholdelse af denne diæt var karakteriseret ved stoffer i urin, der ses efter indtag af aromastoffer fra slik og kager, chokolade og hårdt stegt mad; de samme deltagere var også karakteriserede ved større overvægt, lavere vægttab og ved mangel på en række gunstige metaboliske forandringer, der kunne observeres hos de øvrige deltagere.

I en undersøgelse af individuel risiko for sygdom, hvor vi ønskede at belyse faktorer, der kan forudsige brystkræft, brugte vi fusionerede data fra spørgeskemaer sammen med klinisk biokemi og metabolomics fra en prospektiv observationel undersøgelse (Kræftens Bekæmpelse; Kost, Kræft og Helbred). Modeller med ca. 20-30 af de mange variabler fra det fusionerede datasæt havde en overordentligt god evne til forudsigelse af kræftisiko med sensitivitet og specificitet over 80% selv 2-5 år før diagnose. Modellen blev testet i et datasæt, der blev indsamlet nogle år senere, og det gav samme resultat. Vi arbejder nu med identifikation af de parametre, der indgår i modellen, men som er ukendte metabolitter. De skal identificeres, for at vi kan opstille relevante hypoteser. Modellen er multivariat, og der er flere orthogonale dimensioner, der bidrager til forudsigelsen; dette kan være udtryk for flere etiologier eller flere samtidige, men uafhængige mekanismer i udviklingen af denne kræftform.

### Hvad der skal til for at forstå alkohols virkninger?

Til undersøgelsen af alkohols mulige virkninger er det vigtigt ikke alene at indsamle oplysninger og prøvemateriale, men også at udvikle og forbedre metoder til at uddrage og analysere information. Vi har i de senere år været i stand til at identificere mange nye metabolitter, der ikke tidligere var kendt fra mennesker. Vi har især anvendt en kombination af avanceret massespektrometrisk analyse og enzymatisk syntese. De fleste metabolitter stammer fra enzymatiske processer i organismen. Så hvis vi kan lave en præparation med de relevante enzymer, substrat og co-faktorer, kan vi ofte producere de hidtil ukendte metabolitter og sandsynliggøre deres struktur og identitet.

I en pilotundersøgelse med moderat alkoholindtag gennemført i 2016 er vi i færd med at afprøve metoderne og tilgangen hos en mindre gruppe frivillige forsøgspersoner. De gennemgik hver især perioder på tre uger med og uden alkoholindtag. Undersøgelsen vil give et indblik i virkningerne af et lavt dagligt alkoholindtag på kortere sigt. Den vil også hjælpe til at forbedre og forenkle prøve- og informationsindsamlingen, så vi belaster deltagerne mindst muligt. Her vil vi også videreudvikle meto-



*Der synes at være en såkaldt J-formet sammenhæng mellem alkoholindtag og dødelighed.*



derne til dataanalyse og identifikation af metabolitter. Fysisk aktivitet, søvnrytmer, ændringer i daglige vaner samt det subjektive velbefindende, motivation og engagement er blandt de faktorer, vi søger at inddrage. Det vil give en samlet model for, hvad alkohol påvirker på den kortere bane. Alle disse faktorer kan være en del af en sundhedsmæssig forklaring. For de metaboliske parametre og for alkoholindtag har vi daglige, tidsfæstede målinger. For fysisk aktivitet og søvn anvendes personbåret måleudstyr, så vi kan følge ændringer løbende, f. eks. fra før til efter indtag af en genstand. Dermed kan de helt kortvarige effekter også inddrages i analysen, og ændringer kan følges nat og dag.

Selv om der er titusindvis af tidligere undersøgelser af alkohols virkninger, er der kun få undersøgelser af moderate doser, hvor der er styr på tidspunktet for indtag, og hvor der er mange målepunkter. For eksempel foreligger meget få og modstridende undersøgelser af det fysiske aktivitetsniveau efter alkoholindtag. I ingen af undersøgelserne sammenholdes indtaget med ændringer i metabolismen over tid eller i forhold til fysisk aktivitet. Ved at inddrage tidsforløb kan vi fjerne rigtigt meget støj i målingerne og identificere de konsistente ændringer. Derved kan vi forvente alene gennem vores forundersøgelse at skabe langt bedre indsigt i de mulige årsagssammenhænge mellem moderat alkoholindtag og kortsigtede virkninger. Med lidt større og længerevarende undersøgelser kan vi teste rigtigheden af disse observationer og se på deres sammenhæng over tid med risikofaktorer relateret til øget eller mindsket sygdomsrisiko.

Et af de emner, der især har interesse, er de hormonelle ændringer i forbindelse med alkoholindtag. Der er tidligere beskrevet virkninger af alkohol på en række steroider, herunder kønshormoner, stresshormoner og som sagt også kolesterol. De bagvedliggende virkninger er derimod ikke velbeskrevet, og perspektiverne i at få kortlagt disse virkninger er ganske interessante. Steroidstofsiftet har et potentiale til at ligge bag flere af såvel de negative som de muligt positive virkninger af alkoholindtag. Da der er flere almindeligt forekommende gen-polymerier, der også kan påvirke steroidstofsiftet, ligesom andre kostfaktorer, tarmmikrobiota og fysisk aktivitet kan spille ind, kan der være mulighed for, at virkningerne har en betydelig interindividuel variation, altså at der igen kan findes et multivariat

mønster, der kan indgå i prædiktionsmodeller for virkningerne hos den enkelte.

### Konklusion og perspektiv

Ved eksperimentelt at undersøge de underliggende effekter af et moderat alkoholindtag på metabolisme, fysisk aktivitet, fysiologi, adfærd og kendte risikofaktorer for sygdom, kan der opnås en langt mere detaljeret forståelse af alkohols virkninger både på kort og langt sigt. Det vil også være muligt at komme nærmere en forståelse af de individuelle faktorer og forskelle, der bidrager til variationen i biokemiske, fysiologiske og adfærdsmæssige virkninger og dermed til en forståelse af individuel effekt af alkohol på sundhed.

Vores forskning bliver gennemført sammen med et stort internationalt forskernetværk, hvor der indgår eksperter inden for de fleste berørte områder, herunder biomarkører, multivariate modeller og avanceret dataanalyse. Nationalt foregår samarbejdet i et netværk, der har samarbejdet i flere af de tidligere større undersøgelser, hvor vi har anvendt en tilgang med fusion og analyse af meget store datasæt til at forstå komplekse biologiske effekter af kostfaktorer eller kostsammensætning. Arbejdet kan få meget stor betydning for forståelsen af individuelle metaboliske forskelle og sundhed og selvfølgelig også for at afklare dilemmaet om alkohol, moderation og sundhed.

### Litteratur

Andersen MB, Rinnan A, Manach C, Poulsen SK, Pujos-Guillet E, Larsen TM, Astrup A, Dragsted LO (2014) Untargeted metabolomics as a screening tool for estimating compliance to a dietary pattern. *J. Proteome Res.* 13:3; 1405-1418 • Bro R, Kamstrup-Nielsen M.H, Engelsen SB, Savorani F, Rasmussen MA, Hansen L, Olsen A, Tjønneland A, Dragsted LO (2015) Forecasting individual breast cancer risk using plasma metabolomics and biocontours. *Metabolomics* 11:5; 1376-1380 • Gurdeniz G, Jensen MG, Meier S, Bech L, Lund E, Dragsted LO. (2016) Detecting beer intake by unique metabolite patterns. *J. Proteome Res.* 15; 4544-4556 • Mukamal KJ, Clowry CM, Murray MM, Hendriks HFJ, Rimm EB, Sink KM, Adebamowo CA, Dragsted LO, Lapinski PS, Lazo M, Krystal JH (2016) Moderate Alcohol Consumption and Chronic Disease: The Case for a Long-Term Trial. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 40; 2283-91 • Scalbert A, Brennan L, Manach C, Andres-Lacueva C, Dragsted LO, Draper J, Rappaport SM, van der Hoof JJJ, Wishart DS (2014) The Food Metabolome: a window over dietary exposure. *Amer. J. Clin. Nutr.* 99:6; 1286-1308

I såvel befolkningsundersøgelser som i eksperimentelle undersøgelser er der samstemmende fundet virkninger af et moderat alkoholindtag, der måske kan pege på nogle af de mekanismer, der kunne forklare eventuelle forebyggende virkninger. Det drejer sig bl.a. om en forøgelse af det "gode" HDL-kolesterol, en sænkning af fibrinogen, der indgår i risikoen for blodpropper og en forøgelse af hormonet adiponektin, der bidrager til at regulere blodsukkeret.



**Med metabolomics kan man observere nogle tusinde kemiske stoffer i en prøve.**

