

Måttligt dagligt intag av alkohol gav inte upphov till leversteatos

Signifikant reduktion av LDL-kolesterol sågs däremot i prospektiv studie

STERGIOS KECHAGIAS, docent, överläkare i gastroenterologi och hepatologi
FREDRIK NYSTRÖM, professor, överläkare i endokrinologi;

båda vid institutionen för medicin och hälsa, Hälsouniversitetet i Linköping, Linköpings universitet
 fredrik.nystrom@lio.se

Leversteatos, eller leverförfettning, kan påvisas hos 20–30 procent av befolkningen [1] och är den vanligaste leversjukdomen i västvärlden. Överförbrukning av alkohol har länge ansetts vara den huvudsakliga orsaken till den höga prevalensen [2]. Under de senaste årtiondena har man emellertid riktat allt större uppmärksamhet mot icke-alkoholorsakad fettleversjukdom (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD). Epidemologiska studier har visat att icke-alkoholorsakad fettleversjukdom är den vanligaste orsaken till förhöjda transaminaser i befolkningen. Hos 5–10 procent av de drabbade progredierar tillståndet till cirros och leversvikt [3, 4]. Icke-alkoholorsakad fettleversjukdom har ett nära samband med insulinresistens och anses vara metabola syndromets manifestation i levern [5].

Icke-alkoholorsakad fettleversjukdom och alkoholorsakad fettleversjukdom uppvisar en identisk histologisk bild, och för att skilja tillstånden åt utgår man från den uppgivna alkoholkonsumtionen. Det finns ingen allmänt accepterad gräns för hur mycket alkohol man kan dricka utan att få steatos. De amerikanska riktlinjerna stipulerar att diagnosen icke-alkoholorsakad fettleversjukdom kan ställas om alkoholkonsumtionen maximalt är 10 g/d för kvinnor och 20 g/d för män. Således kan en kvinna med fettlever som konsumerar ett glas vin per dag enligt dessa riktlinjer inte anses ha icke-alkoholorsakad fettleversjukdom utan diagnostiseras med alkoholorsakad fettleversjukdom, vilket torde innebära att hon får råd om att minska alkoholkonsumtionen.

Frågan om låga till måttliga mängder alkohol verkligen kan inducera leversteatos är mycket intressant eftersom många människor med sådan alkoholkonsumtion och samtidig leversteatos ofta informerats om att deras alkoholvanor har gett upphov till leverförfettningen.

Prospektiv studie

I en prospektiv studie [6] inkluderade vi 32 kvinnor och 12 män, vilka randomiserades till att under tre månader antingen avstå helt från alkohol eller dagligen konsumera ett glas vin (150 ml; 16 g alkohol) för kvinnor och den dubbla mängden för män. Fettinnehållet i levern mättes vid inklusionen och efter tre månader med referensmetoden protonmagnetresonansspektroskopi. Leverblodprov, blodfetter samt markörer för insulinresistens analyserades parallellt. Medianalkoholkonsumtionen vid inklusionen var 13 g/vecka i bägge grupperna. Hos de deltagare som randomiserades till att dricka vin innebar studien att alkoholkonsumtionen ökade med 1,6 till 56 gånger, det vill säga många deltagare var normalt närmast absolutister medan andra hade betydligt högre alkoholintag.

Vid inklusionen sågs ingen korrelation mellan fettinnehållet i levern och den uppgivna alkoholkonsumtionen, inte heller mellan leverblodprov och den habituella alkoholkonsumtionen. Däremot sågs tydliga korrelationer mellan fettinnehållet i levern och flera antropometriska, biokemiska och metabola parametrar.

Hos dem som randomiserades till abstinens sågs inga förändringar beträffande fettinnehållet i levern, leverblodprov eller blodfetter. Inte heller sågs någon statistiskt säkerställd förändring av leverns fettinnehåll i vingruppen som helhet. En person i vingruppen hade leversteatos vid inklusionen. Hos henne sjönk leverns fettinnehåll från 22,1 till 14,6 procent. Hos de 20 personerna utan leversteatos vid inklusionen som konsumerade vin sågs en tendens till ökning av leverns fettinnehåll (median före: 1,1 procent [0,2–3,9 procent], median efter: 1,1 procent [0,5–5,2 procent]). Denna tendens blev statistiskt säkerställd när man jämförde med fettinnehållet i levern hos de deltagare utan leversteatos vid inklusionen som randomiserades till abstinens. Ingen av de individer som randomiserades till att konsumera vin dagligen utvecklade leversteatos, det vill säga att triglyceridinhållet i levern översteg 5,6 procent.

Leverproven var oförändrade hos dem som randomiserades till abstinens. I vingruppen sågs en liten ökning av ALAT från $0,35 \pm 0,15$ till $0,40 \pm 0,17$ $\mu\text{kat/l}$ och av ASAT från $0,38 \pm 0,07$ till $0,43 \pm 0,10$ $\mu\text{kat/l}$, men ingen av deltagarna utvecklade transaminasnivåer överstigande övre referensvärdet. I vingruppen sågs en reduktion av LDL-kolesterol från $3,0 \pm 0,9$ till $2,7 \pm 0,9$ mmol/l ($P = 0,008$) medan blodfetterna var oförändrade hos dem som randomiserades till abstinens.

Studiens resultat är intressanta ur flera aspekter. Ingen försöksperson utvecklade leversteatos trots att man använde betydligt högre doser alkohol än vad som anges i de amerikanska riktlinjerna för att ställa diagnosen icke-alkoholorsakad fettleversjukdom. Således är det svårt att ur ett vetenskapligt perspektiv hävda att alkoholen är orsaken till leverförfett-

■ sammanfattat

Leversteatos är den vanligaste leversjukdomen och orsakas hos de flesta av insulinresistens eller alkoholöverförbrukning.

Enligt gällande riktlinjer kan så låg alkoholkonsumtion som 10 g/d vara förenlig med leversteatos.

En nyligen genomförd randomiserad studie visar dock att en måttlig daglig konsumtion av rödvin inte orsakar vare sig leversteatos eller trans-

aminaser överstigande övre referensgränsen. Däremot sågs en signifikant reduktion av LDL-kolesterol.

Studiens resultat är förenliga med tidigare observationer rörande kardiovaskulär protektiv effekt av låg till måttlig alkoholkonsumtion. Även om det är osannolikt att sådan konsumtion orsakar steatos behövs ytterligare studier för att kartlägga andra långtids-effekter på levern.

ningen hos kvinnan som konsumerar ett glas vin dagligen. Visserligen sågs en minimal statistisk ökning av fettmängden i levern hos dem utan steatos vid inklusionen, men ökningen var så pass liten att den inte går att detektera med de metoder som används kliniskt för att påvisa leversteatos. Studiens duration får anses vara en kort tidsperiod ur ett kliniskt perspektiv. Vad som händer med fettmängden i levern vid längre tids låg till måttlig alkoholkonsumtion är inte känt, men det ska poängteras att fett i levern mobiliseras och sannolikt lagras in inom några veckor, varför tre månader i detta sammanhang kan vara tillfyllest för att dra slutsatser. Exempelvis har man visat att 30–45 minuters motionscyklning tre gånger i veckan påtagligt reducerar fettmängden i levern inom fyra veckor trots frånvaro av viktneidgång [7].

Studien ger heller inga belägg för att en flera månaders låg till måttlig alkoholkonsumtion kan förklara transaminaser överstigande övre referensvärdet. Tidigare har man även visat att betydligt högre alkoholkonsumtion (63 g/d) under fem veckor inte gav upphov till transaminasnivåer överstigande övre referensgränsen [8]. Således måste alkoholkonsumtionen antingen pågå under en längre tid, utgöras av större mängder eller ha lett till mer uttalad leverskada om transaminasstegegringar enkom ska förklaras av alkohol. Av intresse är att vi tidigare visat att fyra veckors övernutrition ger upphov till tydligt stegrade transaminaser [9].

En statistiskt säkerställd ökning av transaminasnivåerna inom referensområdet sågs, något som inte kan uteslutas avspegla en negativ effekt på levern på lång sikt. Studien monitorerade bara fetthalten i levern och inte inflammation och fibros, histologiska avvikelser som i det längre perspektivet kan vara mer allvarliga för leverfunktionen. Det kan inte heller uteslutas att andra substanser än alkohol kan bidra med såväl positiva som negativa effekter. Exempelvis har man i en djurmodell visat att resveratrol, en substans i rödvin, minskade fettmängden i levern i samband med övernutrition [10].

Frågan huruvida en låg till måttlig alkoholkonsumtion kan vara skadlig för levern hos patienter med andra leversjukdomar kan studien inte besvara. Vid hepatit C synes det rimligt att avråda från alkoholkonsumtion eftersom alkohol har associerats med progress av leverfibros [11]. Vilket råd man ska ge till en individ med metabola syndromet samt hög risk för kardiovaskulär sjukdom och icke-alkoholorsakad fettlever-sjukdom är mer oklart. Å ena sidan har hög episodisk alkoholkonsumtion associerats med progress av leverfibros vid icke-alkoholorsakad fettleversjukdom [12], å andra sidan har mått-

»Vår studie talar starkt för att det inte lönar sig att minska ett måttligt intag av alkohol i syfte att minska leverförfettning.«

lig alkoholkonsumtion associerats med lägre förekomst av såväl transaminasstegegringar [13] som icke-alkoholorsakad fettleversjukdom [14]. Även om några slutsatser inte kan dras av en enskild observation är det intressant att den individ som hade den högsta fetthalten i levern uppvisade en påtaglig reduktion efter tre månaders vinkonsumtion.

I slutet av studien hade halten av LDL-kolesterol sjunkit med 10 procent. Skillnaden mellan grupperna uppgick då till cirka 16 procent. Tidigare undersökningar har visat att ett måttligt alkoholintag kan höja HDL-kolesterol [15]. Detta bekräftades inte av vår studie. Ur behandlingssynvinkel är sänkningen av LDL-kolesterol intressant då just detta med betydligt bättre dokumentation har visats minska kardiovaskulär risk jämfört med höjning av HDL-kolesterol. En sänkning på mellan 10 och 16 procent som följd av ett habituellt intag av en måttlig mängd alkohol passar med den goda kardiovaskulära prognos som ses hos dem som följer så kallad medelhavsdiet där vin är en typisk måltidsdryck.

Slutsatser

Sammanfattningsvis så ger inte ett måttligt alkoholintag hos friska personer upphov till kliniskt märkbar påverkan på transaminaser. Det leder inte heller till leversteatos inom tre månader. Mängden fett i levern relaterar också betydligt bättre till markörer för fetma och insulinresistens än till habituellt intag av alkohol. Trots att deltagarna i vår studie redan från början hade relativt bra blodlipidnivåer sjönk LDL-kolesterol hos dem som randomiserats till dagligt alkoholintag. Vår studie talar starkt för att det inte lönar sig att minska ett måttligt intag av alkohol i syfte att minska leverförfettning. Resultatet ligger snarare i linje med SBU:s Mat vid diabetes, att ett måttligt intag kan innebära en fördel ur kardiovaskulär synvinkel. Det bör dock observeras att långtidseffekter på beroendeproblematik inte belyses i studien då personer med riskbeteende hos närstående, eller som själva hade haft sådana problem, var exkluderade från deltagande.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387-95.
- Gramenzi A, Caputo F, Biselli M, Kuria F, Loggi E, Andreone P, et al. Review article: alcoholic liver disease – pathophysiological aspects and risk factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1151-61.
- Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44:865-73.
- Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, Hulcrantz R. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. 2010; 51:595-602.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37: 917-23.
- Kechagias S, Zanjani S, Gjellan S, Leinhard OD, Kihlberg J, Smedby Ö, et al. Effects of moderate red wine consumption on liver fat and blood lipids: a prospective randomized study. *Ann Med*. 2011;43 (7):545-54.
- Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology*. 2009;50:1105-12.
- Belfrage P, Berg B, Cronholm T, Elmqvist D, Hägerstrand I, Johansson B, et al. Prolonged administration of ethanol to young, healthy volunteers: effects on biochemical, morphological and neurophysiological parameters. *Acta Med Scand Suppl*. 1973;552:1-44.
- Kechagias S, Ernersson Å, Dahlqvist O, Lundberg P, Lindström T, Nystrom FH. Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut*. 2008;57:649-54.
- Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*. 2006;444:337-42.
- Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(11):1150-9.
- Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, Bendtsen P, Mathiesen UL, Bodemar G, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:366-74.
- Suzuki A, Angulo P, St Sauver J, Muto A, Okada T, Lindor K. Light to moderate alcohol consumption is associated with lower frequency of hypertransaminasemia. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1912-9.
- Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2008;47:1947-54.
- Kawano Y. Physio-pathological effects of alcohol on the cardiovascular system: its role in hypertension and cardiovascular disease. *Hypertens Res*. 2010;33:181-91.