

Alkoholin juomatapa ja sen merkitys sydän ja verisuonisairauksille

Laura Sundell LT

5.4.2012

A-klinikkasäätiö

Esityksen sisältö

- Taustaa alkoholin kulutuksen yhteydestä sydän ja verisuonisairauksiin
- Alkoholin juomatapa ja sen merkitys sydän ja verisuonisairauksille
- Mekanismit millä tavalla juomatapa selittää kohonnutta riskiä sydänsairaasiin

Alkoholin kulutus ja kokonaiskuolleisuus

- Alkoholin kokonaiskulutuksen ja kokonaiskuolleisuuden välillä nähdään J-kirjaimen muotoinen yhteys- suurin kuolleisuuden riski on runsaasti käyttävillä, ja matalin kuolleisuuden riski vähän/kohtuukäyttäjillä.
- Alkoholista kokonaan pidättyvillä kohtuukäyttäjiä suurempi kuolleisuus

- Laaja 34 prospektiivisesta tutkimuksesta koostuva meta-analyysi näytti kohtuukäytön yhdistyvän matalampaan kuolleisuuden riskiin ad 42 g/ vuorokaudessa alkoholin kulutukseen asti
 - Matalin kuolleisuuden riski saavutettiin kulutustasolla 6 g/vrk
 - Vertailuryhmänä alkoholista kokonaan pidättäytyvät
- (Di Castelnuovo et al. Arch Intern. Med. 2006 Dec 11-25;166(22):2437-2445

Alkoholin vaikutus eri sairausryhmiin

- Runsaan alkoholin kulutuksen aiheuttama kokonaiskuolleisuuden lisäys selittyy syöpäkuolleisuuden (suun- ja nielun alueen syövät, ruokatorvi, paksu ja peräsuoli, maksa ja rintasyöpä), maksakirroosin, haimasairauksien, aivohalvauksien, onnettomuuksien ja väkivaltakuolleisuuden kasvulla

- Kohtuukäyttäjien matalin kuolemanriski selittyy vähentyneenä riskinä sairastua sepelvaltimotautiin
- Sepelvaltimotauti yksittäisenä sairausryhmänä merkittävä kuolinsyy

Vertailuryhmän valinnasta

- Todettu J-kirjaimen muotoinen yhteys alkoholin kulutuksen ja kokonaiskuolleisuuden välillä perustuu vertailuun alkoholista kokonaan pidättäytyvien ja alkoholia käyttävien välillä
- Ei käyttäjät haastava vertailuryhmänä koska tähän ryhmään valikoituu usein entisiä suurkuluttajia ja sairauksien takia alkoholin käytön lopettaneita

- Esitetty, että J-kirjaimen vasen huippu selittyisi ei-käyttäjien valikoituvalla sairaalla väestöllä ” sick quitter hypothesis”.
- Erottelemalla entiset alkoholin käyttäjät ja elinikänsä raittiina olevat saadaan parempi arvio kuoleman riskistä
- Niissä tutkimuksissa missä ei-käyttäjä ryhmästä poistettu aikaisemmin alkoholia käyttäneet, alkoholin kohtuukäytön suojavaikutus laimenee.

Alkoholin kulutuksen mittaamisesta

- Suurin osa alkoholia käsittelevistä väestötutkimuksista perustuu alkoholin kokonaiskulutuksen perusteella tehtyihin arvioihin kuoleman/sarastavuuden riskistä
- Alkoholin kulutusta perinteisesti arvioitu kulutustaajuutta ja määrää mittaavilla kysymyssarjoilla ” quantity-frequency method”.

- Juomatavan on viime vuosina osoitettu olevan merkittävä ja itsenäinen tekijä alkoholin vaikutuksia tutkittaessa
- Hyvin erilaiset juomatavat tuottavat yhtenevän kokonaiskulutusmäärän
- Esim. 2 annosta päivässä säännöllisesti nautittuna ja 14 annosta yhtenä iltana viikossa tuottavat saman kokonaiskulutusmäärän (=14 annosta/viikko).

Runsaan kertakulutuksen määritelmä

- Tarkoituksena löytää ne henkilöt jotka käyttävät alkoholia runsaasti kerralla
- Usein käytetään raja-arvona 6 annosta tai enemmän miehillä
- AUDIT-kyselyssä tämä sama raja-arvo
- Naisilla raja-arvona usein 4 annosta kerralla
- NIAAA suosittelee 5/4 annosta nautittuna 2 tunnissa määritelmää. Tämä tuottaa keskiverto-ihmiselle veren alkoholipitoisuuden 0,8 g/l.

Tutkimusnäyttö kokonaiskuolleisuudesta

- Useita laajoja väestökohortteihin perustuvia epidemiologisia tutkimuksia missä tutkittu alkoholin runsaan kertakulutuksen, epäsäännöllisen kulutuksen tai satunnaisen runsaan kulutuksen yhteyttä kuolleisuuteen
- Määrittelyjä useita, yhteistä epäsäännöllinen ja/tai runsas kertakulutus

- Kauhanen et al. BMJ 1997 Oct 4;315:846-851
- Kuopiolaisaineisto N= 1641 miestä 42-60 vuotiaita
- 6 annosta tai enemmän olutta juovilla 2.05 kertainen (CI 1.01-4.14) kuolemanriski verrattuna 3 annosta tai vähemmän kerralla juoviin. Kokonaisalkoholin kulutus huomioitu

- Mukamal et al. Circulation 2005 Dec 20;112(25):3839-3845
- Yhdysvalloissa tehty tutkimus N=1919 miestä ja naista jotka joutuneet sairaalahoitoon akuutin sydäninfarktin takia
- Vertailu sydäninfarktin jälkeistä kokonaiskuolleisuuden ja sydäntautikuoleman riskiä niillä jotka juovat kerralla yli 3 annosta alkoholia vs vähemmän kerralla juoviin. Analysoitu erikseen kokonaiskulutusmäärien mukaan
- Binge-juojilla 2-kertainen kuolemanriski
- (HR 2.0 CI 1.3-3.0)

- Malayutina et al. Lancet 2002 Nov 9;360(9344):1448-1454
- Venäläisaineisto N= 6502 miestä, 25-64 y.
- Pitkä seuranta-aika (9.5 vuotta)
- Vertailtu >160 g alkoholia kerralla käyttäviä <80 g kerralla käyttäviin.
- Satunnainen runsas kertakulutus ei lisännyt kuolemanriskiä, mutta yli 3 kertaa viikossa tapahtuva runsas kulutus lisäsi kuolleisuutta RR 1.65 (CI1.04-2.50)

Alkoholin kulutus ja sydäntaudit

U- kirjaimen muotoinen yhteys alkoholin kokonaiskulutuksen ja sepelvaltimotautikuolleisuuden välillä

Matalin kuolleisuuden riski kulutustasolla 1-3 annosta vuorokaudessa, vertailuryhmänä alkoholista kokonaan pidättäytyvät

Sepelvaltimotautikuolemien vähentyminen kohtuukäyttäjillä merkittävin alkoholihyöty!

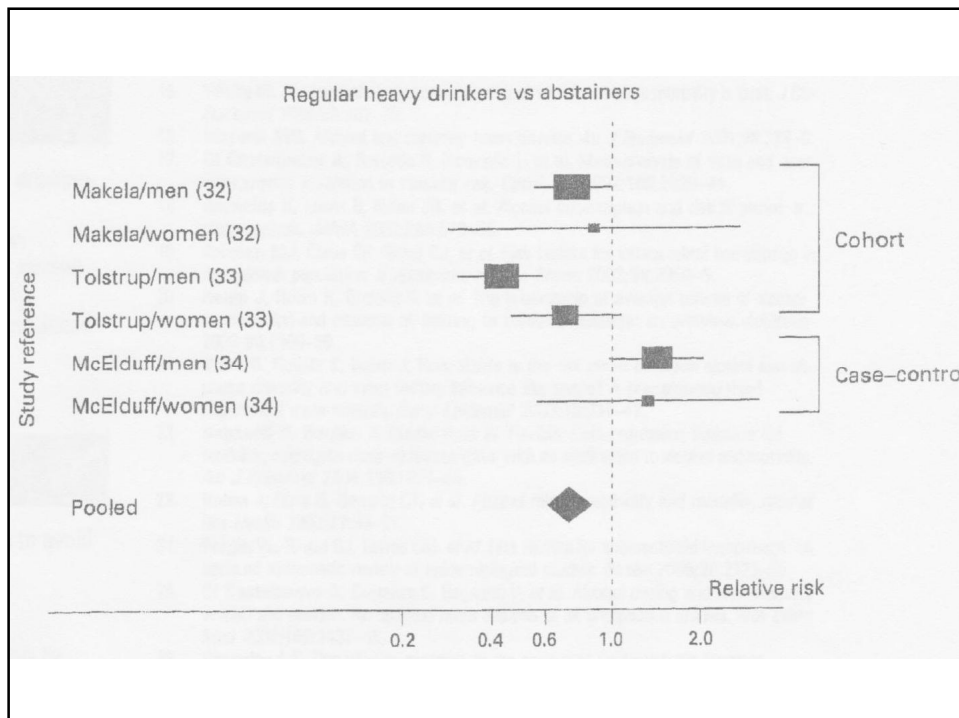
Miten juomatapa vaikuttaa sydäntautiriskiin?

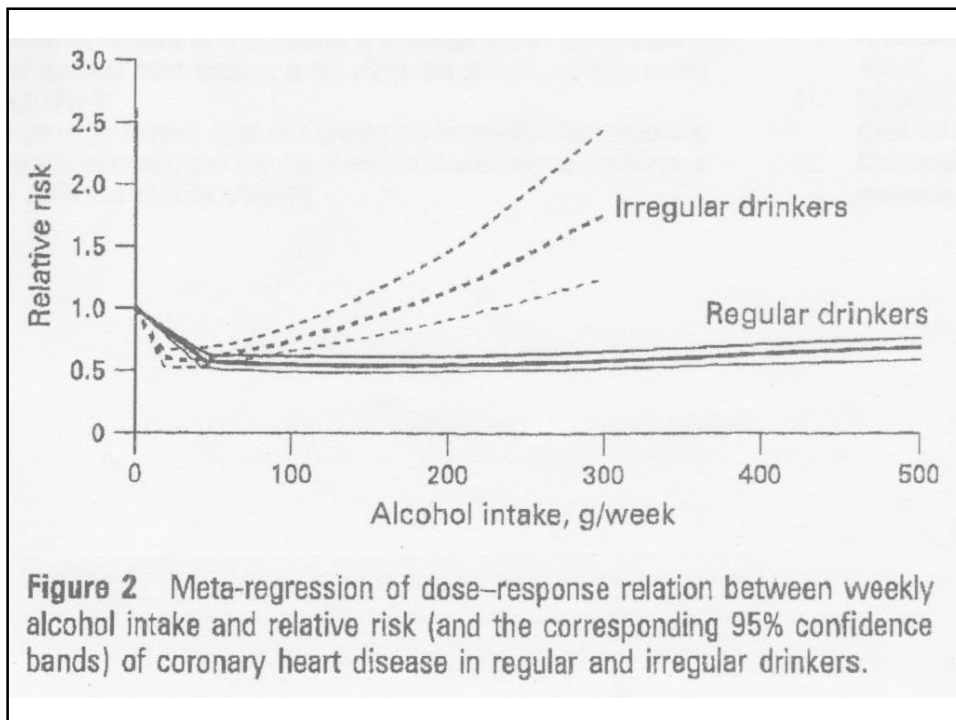
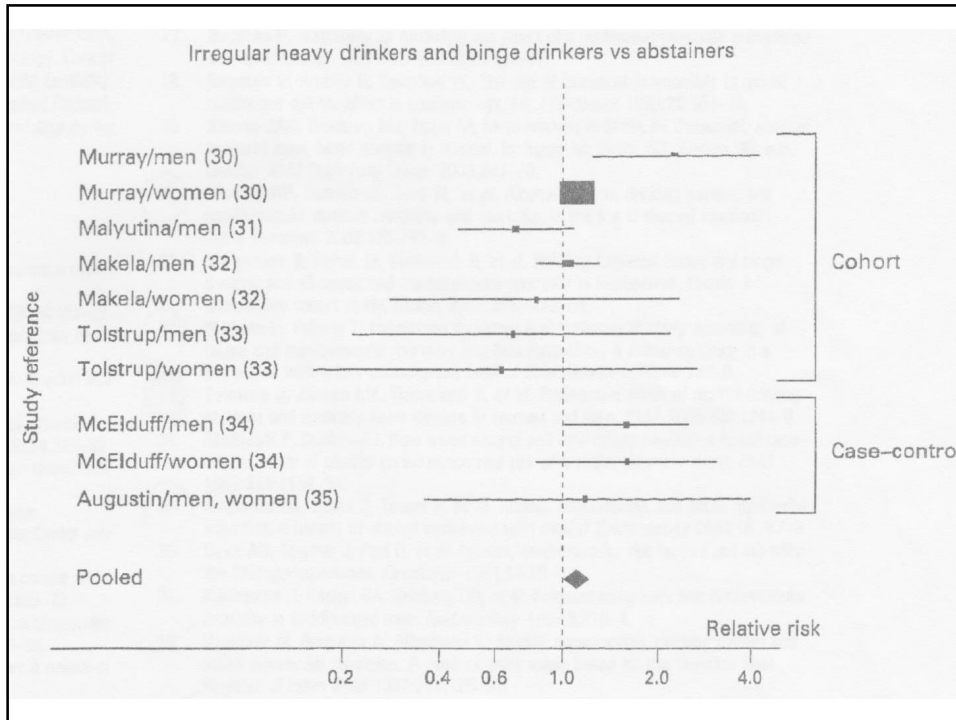
- Runsas kertakulutus, humaltuminen, krapula lisäävät sydänkuoleman riskiä
- Äkkikuolemien ja rytmihäiriöiden merkitys kasvaa
- Humalatila ja krapula merkittäviä eteis- ja kammioperäisten rytmihäiriöiden aiheuttajia

Tutkimusnäyttö sydäntautiriskistä

- Bagnardi et al. Does drinking pattern modify the effect of alcohol on the risk of coronary heart disease? Evidence from a meta-analysis. J Epidemiol Community Health 2008;62:615-619
- Kohortti ja tapaus-verrokkitutkimuksia misä huomioitu alkoholin kokonaiskulutus ja juomatapa, vertailuryhmänä alkoholista kokonaan pidättäytyvät
- Yhteensä 6 alkuperäistutkimusta

- Juomatapa muokkaa alkoholin vaikutusta sydäntautiriskiin
- Säännöllinen runsas alkoholin kulutus suojaa koronaaritaudilta RR 0.75 (CI 0.64-0.89) kun taas runsas epäsäännöllinen alkoholinkulutus on riski sydänkuolemalle RR 1.10 (CI 1.03-1.17)





Alkoholi ja aivohalvaukset

- Alkoholin runsas kulutus lisää riskiä sairastua iskeemiseen aivoinfarktiin sekä aivoverenvuotoon (ICH + SAV)
- Alkoholin kulutuksen ja aivoverenvuodon välinen yhteys on todettu lineaariseksi
- Iskeemisen aivoinfarktin ja alkoholin kulutuksen yhteys J-kirjaimen muotoinen, jolloin kohtuukäyttö suojaa aivoinfarktilta verrattuna alkoholista pidättäytyviin

- 35 kohortti ja tapaus-verrokkitutkimusta sisältävässä meta-analyysissä matalin aivoinfarktin riski alkoholin kulutustasolla 1-2 annosta päivässä ja korkein riski kulutustasolla >5 annosta päivässä.
- Alkoholin kulutuksen ja aivoverenvuodon riski kasvaa lineaarisesti kulutusmäärän noustessa

Alcohol Consumption and Risk of Stroke, a meta-analysis. JAMA 2003;289:579-588. Reynolds K et al.

- Alkoholin kohtuukäytön on useissa tutkimuksissa nähty suojaavan iskeemiseltä aivoinfarktilta, mutta osassa tutkimuksista yhteyttä ei ole havaittu.
- Ongelmana aivoinfarktien luokittelu, kuinka luotettavasti iskeemiset halvaukset on pystytty erottelemaan vuodoista.
- Todennäköisesti kohtuukäyttö suojaa iskeemiseltä infarktilta, mutta näyttö heikompi kuin sydäninfarktien osalta

Mekanismit

- Verenpaineen nousu
- Rytmihäiriöiden lisääntyminen
- Muutokset rasva-aineenvaihdunnassa
- Veren hyytymisen muutokset
- Muutokset tulehdusreaktiossa

Verenpaineen nousu

- Verenpaineen nousu selvä riskitekijä sepelvaltimotaudille ja merkittävin riskitekijä aivoinfarktille
- Alkoholin kulutus nostaa verenpainetta
 - Pitkäaikaiskäyttö nostaa verenpainetta suhteessa kulutettuun alkoholimäärän
 - Verenpainetasot laskevat kun alkoholinkäyttö loppuu/vähenee

Verenpaineen nousu

- Suuri kerralla nautittu alkoholimäärä nostaa verenpainetta enemmän kuin sama määrä nautittuna pidemmällä aikavälillä
- Krapulavaiheeseen liittyy verenpaineen nousua muuten normotensiivisillä henkilöillä

Rytmihäiriöt

- Alkoholin tiedetään aiheuttavan rytmihäiriöitä (arytmogeeninen vaikutus)
- Rytmihäiriöt esiintyvät useimmiten runsaan kulutuksen aikana/jälkeen ja erityisesti krapulavaiheessa
- Yleisimmin eteisperäisiä "holiday heart"-viittaa alkoholin aiheuttamiin eteisperäisiin rytmihäiriöihin joilla ei muuta etiologista tekijää.
- Eteisperäiset rytmihäiriöt (flimmeri) riskitekijä embolialähtöiselle aivoinfarktille

- Runsa, pitkäaikainen alkoholinkäyttö yksi dilatoivan kardiomyopatian aiheuttajista
- Dilatoivaan kardiomyopatiaan liittyy kammioperäisen rytmihäiriön vaara
- Tutkimusnäyttöä myös pitkäaikaisen, runsaan alkoholin aiheuttamasta kammioperäisen rytmihäiriön vaaran lisääntymisestä ilman kardiomyopatiaa
- Kammioperäiset rytmihäiriöt etiologinen tekijä äkkikuolemalle

Rasva-aineenvaihdunta

- Kohonnut kokonaiskolesterolitaso, korkea LDL ja matala HDL riskitekijöitä valtimoiden kovettumataudille
- Lisäksi apo(B) sekä apo(B):Apo(A)-1 suhde CVD riskitekijöitä
- Aterogeenisiin lipidipartikkeleihin kuuluvat VLDL, IDL, LDL, Lipoprotein(A)

Alkoholin vaikutus lipideihin

- Alkoholin kulutus nostaa HDL-tasoa, apolipotein(A)-tasoa sekä triglyseriditasoja.
- Alkoholin kohtuukäyttöön liittyvä vähäisempi koronaaritaudin riski selittyy merkittävältä osin kohonneella HDL-kolesterolitasolla. Arviolta noin puolet suojavaikutuksesta selittyy tällä mekanismilla

- Mitä tiedetään runsaan kertakulutuksen vaikutuksista lipideihin?
- Vähän tutkimuksia missä juomatapa huomioitu
- Muutamia ihmisillä tehtyjä eksperimenttejä, missä todettu koehenkilöiden LDL-tasojen nousevan muutaman päivän runsaan alkoholin käytön jälkeen, samoin havaittiin muutoksia apo(B)-tasoissa.

Angiografiatutkimukset

- Gruchow et al. Effects of drinking patterns on the relationship between alcohol and coronary occlusion. *Atherosclerosis* 1982 Jun; 43(2-3):393-404.

Diagnostinen angiografia 526 miehelle.

Säännöllinen alkoholin juomatapa oli yhteydessä vähäisempiin koronaariahtauxiin kuin alkoholista kokonaan pidättyvillä tai satunnaisesti alkoholia käyttävillä. Eniten koronaariahtauksia oli niillä joiden juomatapa vaihteli eniten riippumatta alkoholin käyttömäärästä.

- Sama tulos nähtiin Kuopiolaisessa tutkimuksessa (KIHD-aineisto)
- Angiografiatutkimus, missä eniten koronaariahtaumia nähtiin runsaasti alkoholia kerralla juovilla verrattuna niihin noiden kulutusmäärä oli sama, mutta alkoholin käyttötapa ei-humalahakuinen.
- Löydös varmennettiin 4 ja 11-vuoden seurantatutkimuksissa.

Alkoholi ja inflammaatio

- Inflammaatio keskeinen tekijä koronaariahtauman synnyssä
- Inflammaatiomarkkerit (CRP; fibrinogeeni, leukosyyttitaso) yhteydessä koronaaritaudin riskiin
- Alkoholin kulutuksen ja inflammaatiomarkkereiden yhteys U tai J-kirjaimen muotoinen, jolloin matalin inflammaatiotaso vähän tai kohtuullisesti alkoholia käyttävillä

Juomatapa ja inflammaatio

- Vain vähän tutkimuksia missä juomatapa huomioitu
- Muutamia tutkimuksia missä nähty epäsäännölliseen juomatapaan liittyvän korkeampi CRP-taso verrattuna alkoholia säännöllisesti käyttäviin.

Alkoholin vaikutukset hyytymistapahtumaan

- Krooninen alkoholinkäyttö tekee muutoksia verihiutaleiden määrään ja kykyyn aggregoitua
- Kirroosi-asteinen maksavaurio aiheuttaa maksan tuottamien hyytymistekijöiden heikentyneen synteessin
- Vuotokomplikaatiot lisääntyvät

- Krapulavaiheessa verihiutaleiden määrä nousee, verihiutaleiden aktiivisuus lisääntyy- alttius tromboosille

Hyytymistapahtuma ja kohtuukäyttö

- Vähäinen/kohtuukäyttö yhteydessä matalampaan hyytymistekijä-aktiivisuuteen
- Fibrinogeenitaso, plasman viskositeetti laskevat
- Fibrinogeeni toimii sekä hyytymistekijänä että inflammaatiomarkkerina
- Fibrinogeeni yhteydessä muihin CVD-riskitekijöihin (tupakka, verenpaine, kolesteroli)-vaikutusmekanismi välittyy fibrinogeenin kautta?
- Tromboositaipumus vähenee

Yhteenvetoa

- Runsas alkoholinkäyttö lisää kokonaiskuolleisuuden, sydäntautikuolleisuuden ja aivohalvauskuolleisuuden riskiä
- Vähäinen/kohtuukäyttö suojaa koronaaritautilta ja iskeemiseltä aivohalvaukselta (näyttö epävarmempi).

- Alkoholien kuolleisuutta ja sairastavuutta lisäävä vaikutus selittyy perinteisten CVD-riskitekijätasojen muutoksilla (verenpaineen nousu, muutokset lipidiaineenvaihdunnassa ja hyytymistapahtumassa)
- Runsas alkoholin käyttö yhdistyy moneen muuhun epäedulliseen elämäntapaan (erityisesti tupakointi), muiden tekijöiden vaikutusta vaikea eliminoida tutkimuksissa

- Alkoholin kohtuukäyttöön liittyvä vähäisempi koronaaritaudin riski on erilainen jos juomatapa on humalahakuinen tai alkoholin käyttö satunnaista
- Koronaaritaudin riski kasvaa runsaasti kerralla juovilla riippumatta alkoholin kokonaiskäyttömäärästä

- Runsas kertakulutus nopeuttaa ateroskleroosin kehittymistä
- Taustalla binge-juomiseen yhdistyvä verenpaineen nousu, HDL-tason nousun estyminen, epäedulliset muutokset hyytymistapahtumassa