

Dočkali jsme se pádu šikmé věže v podobě předpokládané zdravotní prospěšnosti “umírněného” užívání alkoholu?

TANYA CHIKRITZHS¹, TIM STOCKWELL² TIMOTHY NAIMI³ SVEN ANDREASSON⁴ FRIDA DANGARDT⁵ & WENBIN LIANG¹

Curtin University, National Drug Research Institute, Perth, Western Australia¹

Dept of Psychology - Centre for Addictions Research of BC, University of Victoria, BC, Canada²

Boston Medical Center, Section on General Internal Medicine, Boston, MA, USA³

Karolinska Institutet, Department of Public Health Sciences, Stockholm, Sweden⁴

Sahlgrenska Academy and University Hospital, The Queen Silvia Children's Hospital—Paediatric Clinical Physiology, Goteborg, Sweden⁵

Kontakt:

E-mail: t.n.chikritzhs@curtin.edu.au

Originál tohoto článku byl publikován pod názvem „*Has the leaning tower of presumed health benefits from ‘moderate’ alcohol use finally collapsed?*” v prestižním mezinárodním časopise *Addiction*. Jeho český překlad byl proveden se souhlasem vydavatele Wiley-Blackwell (www.wiley.com/wiley-blackwell).

Překlad článku byl proveden za institucionální podpory programu PRVOUK č. - P03/LF1/9 pod odbornou záštitou Kliniky adiktologie 1. LF UK a VFN ve spolupráci s časopisem *Adiktologie* a Regionální kanceláří WHO (v rámci programu BCA).

Obsah tohoto článku se shoduje se stanoviskem Společnosti pro návykové nemoci České lékařské společnosti J. E. Purkyně a České asociace adiktologů.

Překlad: Jiří Bareš

Rostoucí objem epidemiologické literatury, jakož i zkvalitňování metodologie posuzování kauzality v rámci observačních studií, je zdrojem pochybností ohledně protektivního efektu umírněné konzumace alkoholu na lidské zdraví.

Již několik desetiletí se většina epidemiologů shoduje, že „umírněná“ konzumace alkoholu (tj. v nízkých průměrných objemech) působí protektivně ve vztahu ke kardiovaskulárním onemocněním. Předpokládané protektivní účinky ve vztahu k četným chronickým stavům, jako jsou onemocnění srdce, mozkové příhody a cukrovka typu 2, byly dokonce zakomponovány do mezinárodních odhadů zdravotní zátěže, včetně projektu *Global Burden of Disease* [Světová zdravotnická organizace (WHO)]. V některých zemích byl tento předpoklad zapracován do národních metodických pokynů týkajících se konzumace alkoholu a ekonomických odhadů nákladů souvisejících s jeho užíváním, které jdou na vrub společnosti [1]. Několik autorů na těchto základech dospělo k závěru, že alkohol může u některých pacientů sehrávat roli potenciálního terapeutického činitele (např. [2,3]).

S postupným rozvojem epidemiologické literatury a vznikem nových metodologií však stále častěji zaznívají názory, které zásadním způsobem zpochybňují zdravotní přínos konzumace alkoholu v malých dávkách, o němž vypovídají závěry observačních studií. Možnou absenci kauzality pozorovaných protektivních souvislostí naznačují rozmanité a málo pravděpodobné stavy, u nichž byly tyto spojitosti identifikovány (např. cirhóza jater, účinky na plod, nachlazení apod.) [4]. Další aktuální poznatky rovněž stále více ukazují na zavádějící faktory [4,5] a výběrový bias [6,7] jako důležité prvky, které přispívají ke křivce ve tvaru písmene J, kterou lze vyjádřit souvislost mezi konzumací alkoholu a zdravím.

Fillmore et al. [7] provedli klasifikaci longitudinálních studií zabývajících se vzájemným vztahem alkoholu a zdraví podle způsobů definování „abstinenta“ jako klíčové referenční skupiny, s níž se všichni konzumenti alkoholu zpravidla porovnávají. Tito autoři zjistili, že studie, které do referenční skupiny abstinentů nezapočítávaly bývalé a příležitostné konzumenty alkoholu, neprokazovaly významnou ochranu plynoucí z umírněné konzumace alkoholu. Lze zde aplikovat teorii, že lidé s postupujícím věkem a s přibývajícím zdravotními problémy často přestávají pít alkohol nebo výrazně omezují jeho konzumaci, což vede k nadhodnocení již dříve nepříznivých zdravotních profilů celoživotních „abstinentů“. Princip odpovídající analýze založené na původním léčebném záměru („intention-to-treat“) uplatnili Liang & Chikritzhs, kteří zkoumali výběrový bias porovnáváním skupiny tvořené kombinací bývalých i současných konzumentů alkoholu s celoživotními abstinenty. Poté co byla adjustace na původní léčebný záměr zkombinována s adjustací na zavádějící proměnné, došlo k eliminaci pozorovaného nesouladu ve zdravotním stavu mezi abstinenty a konzumenty malých dávek alkoholu [8].

Mendelovská randomizace (MR) je metoda, při níž lze prostřednictvím genetické variace, u níž nebylo opodstatněné předpokládat souvislost s typickými zavádějícími faktory, ale která je spolehlivě asociována s expozicí domnělému kauzálnímu faktoru, ověřovat vztah mezi tímto kauzálním faktorem a výsledným stavem. Předpokládá se přitom, že samotný genotyp nemá přímý účinek na výsledný stav. Kromě mediačního efektu realizovaného prostřednictvím daného kauzálního faktoru zde nesehrává žádnou roli. Prokáže-li se souvislost mezi genetickou variací a výsledným stavem, lze ji důvodně přičíst této domnělé příčině.

Princip MR využili ve své metaanalýze také Holmes et al., kteří zjistili, že konzumenti alkoholu s genetickou variantou pojící se s nižší spotřebou v rámci skupiny osob užívajících alkohol v množství ≤ 21 g etanolu denně vykazovali nižší riziko kardiovaskulárních příhod, přičemž protektivní vztah mezi alelou a kardiovaskulárními příhodami byl zjištěn pouze mezi konzumenty alkoholu, nikoli mezi abstinenty [9]. Metoda MR spočívá v náhodném rozřazení genů při meiotickém dělení jako způsobu simulace náhodného přidělení účastníků studie do expoziční skupiny, čímž se více podobá randomizované kontrolované studii (RCT) než tradičním observačním studiím. Ve srovnání s prospektivními kohortovými studiemi je tento přístup také méně náchylný k působení zavádějících faktorů, nesprávné klasifikaci a reverzní kauzalitě a nabízí přidanou hodnotu v podobě „randomizace“ subjektů při narození, která umožňuje efektivnější hodnocení účinků v průběhu celého životního cyklu.

Také další studie využívající princip MR podobným způsobem rozporují zjištění dřívějších observačních studií zabývajících se užíváním alkoholu, a to ve vztahu k tak diametrálně odlišným oblastem jako jsou např. kognitivní funkce [10], školní prospěch dětí [11], rovnováha [12] a krevní tlak [13], neboť žádná z nich neprokázala protektivní působení alkoholu konzumovaného v malých dávkách.

Ze studií na bázi MR rovněž vyplývá, že domnělé biomarkery ischemických chorob srdečních (ICHS), na něž měly dle experimentálních studií příznivý vliv nízké dávky alkoholu, např. zvýšená hladina cholesterolu s vysokou hustotou lipoproteinů, snížená hladina C-reaktivního proteinu a snížená hladina fibrinogenu, nemusejí mít ve skutečnosti příčinnou souvislost s ICHS [14–16]. Bezprostřednější indikátory vaskulárního rizika než biomarkery v séru, např. koronární kalcifikace a intimo-mediální tloušťka karotidy, navíc vypovídají pouze o pozitivní souvislosti s alkoholem bez ohledu na míru konzumace [17,18]. Neexistuje-li kauzální vztah mezi ICHS a těmito biomarkery, pak jejich prostřednictvím nelze hodnověrně vysvětlit zdánlivý protektivní efekt expozice nízkým dávkám alkoholu na celkovou mortalitu, jelikož jakýkoliv pozitivní dopad na mortalitu je podmíněn stavem kardiovaskulárního systému.

Další slovo do pranice představuje nedávná RCT, která zjistila zdravotní přínos tzv. „středomořské stravy“ [19]. Jelikož se však při této studii neprováděla randomizace s ohledem na konzumaci alkoholu, lze se domnívat, že tzv. „francouzský paradox“ nemusí být výsledkem konzumace vína jako spíše konstelace jednotlivých složek stravy.

Základy hypotézy o protektivních účincích malých dávek alkoholu jsou v současnosti natolik otřeseny, že je podle našeho názoru načase, aby byla v rámci oboru zásadně přehodnocena pozice umírněného požívání alkoholu jako protektivního prvku. Vzhledem k tomu, že alkohol patří mezi nejvýznamnější původce zdravotních problémů, společenská odpovědnost si žádá uplatnění zásady obezřetnosti, zejména při absenci randomizovaných studií (ať už mendelovských či klinických), které by jakékoli protektivní účinky prokazovaly.

Jsme toho názoru, že odhady zdravotní zátěže související s alkoholem a národní metodické pokyny týkající se konzumace alkoholických nápojů by již v budoucnu neměly uvažovat jakékoli protektivní účinky požívání alkoholu v malých dávkách. Zahrnujeme sem i odhady globální zátěže nemocemi („Global Burden of Disease“), neboť ty mohou sehrávat významnou roli ať už v udržování současného stavu, nebo prosazování reformy v dané oblasti. Metodické pokyny by neměly vyznívat ve prospěch konzumace alkoholických nápojů jako zdraví prospěšné činnosti. Zdravotníci by neměli pacientům doporučovat umírněnou

Chikritzhs, T. et al. (2015). Dočkali jsme se pádu šikmé věže v podobě předpokládané zdravotní prospěšnosti “umírněného” užívání alkoholu? *Addiction*, 110, 726–727.

konzumaci alkoholu jako způsob snižování rizika kardiovaskulárních onemocnění. Na úrovni tvorby politik by pak již hypotéza zdravotního přínosu umírněného požívání alkoholu neměla při přijímání příslušných rozhodnutí sehrávat žádnou roli.

Konflikt zájmů: Bez konfliktu zájmů.

Literatura:

1. Jarl J., Johansson P., Eriksson A., Eriksson M., Gerdtham U. G., Hemström O. et al. The societal cost of alcohol consumption: an estimation of the economic and human cost including health effects in Sweden, 2002. *Eur J Health Econ* 2008; 9: 351-60.
2. Movva R., Figueredo V. Alcohol and the heart: to abstain or not to abstain? *Int J Cardiol* 2012; 164: 267-76.
3. Ronsley R., Brien S., Turner B., Mukamal K., Ghali W. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d671.
4. Fekjaer H. Alcohol—a universal preventive agent? A critical analysis. *Addiction* 2013; 108: 2051-7.
5. Naimi T., Brown D., Brewer R., Giles W., Mensah G., Serdula M. et al. Cardiovascular risk factors and confounders among nondrinking and moderate drinking US adults. *Am J Prev Med* 2005; 28: 369-73.
6. Ng Fat L., Shelton N. Associations between self-reported illness and non-drinking in young adults. *Addiction* 2012; 107: 1612-20.
7. Fillmore K., Kerr W., Stockwell T., Chikritzhs T., Bostrom A. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies. *Addict Res Theor* 2006; 14: 101-32.
8. Liang W., Chikritzhs T. Observational research on alcohol use and chronic disease outcomes, new approaches to counter biases. *Scientific World J* 2013; 2013: 860915.
9. Holmes M., Dale C., Zuccolo L., Silverwood R., Guo Y., Ye Z. et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014; 349: g4164.
10. Au Yeung S., Jiang C., Cheng K., Liu B., Zhang W., Lam T. et al. Evaluation of moderate alcohol use and cognitive function among men using a Mendelian randomization design in the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 1021-28.
11. Scholder S., Wehby G., Lewis S., Zuccolo L. Alcohol exposure in utero and child academic achievement [pracovní dokument]. Cambridge, US: National Bureau of Economic Research; 2014. K dispozici na <http://www.nber.org/papers/w19839> (zobrazeno 31. prosince 2014).
12. Humphriss R., Hall A., May M., Zuccolo L., MacLeod J. Prenatal alcohol exposure and childhood balance ability: findings from a UK birth cohort study. *BMJ Open* 2013; 3: e002718.
13. Chen L., Davey S. G., Harbord R., Lewis S. Alcohol intake and blood pressure: a systematic review implementing a Mendelian randomization approach. *PLOS Med* 2008; 5: e52. doi: 10.1371/journal.pmed.0050052.
14. Davey S. G., Harbord R., Ebrahim S. Fibrinogen, C-reactive protein and coronary heart disease: does Mendelian randomization suggest the associations are non-causal? *QJM* 2004; 97: 163-66. K dispozici na <http://qjmed.oxfordjournals.org/content/97/3/163.long> (zobrazeno 31. prosince 2014).
15. Voight B., Peloso G., Orho-Melander M., Frikke-Schmidt R., Barbalic M., Jensen M. et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet* 2012; 380: 572-80.
16. Lawlor D., Nordestgaard B., Benn M., Zuccolo L., Tybjaerg-Hansen A., Dave S. G. Exploring causal associations between alcohol and coronary heart disease risk factors: findings from a Mendelian randomization study in the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2013; 34: 2519-28.
17. Juonala M., Viikari J., Kähönen M., Laitinen T., Taittonen L., Loo B. et al. Alcohol consumption is directly associated with carotid intima-media thickness in Finnish young adults. *Atherosclerosis* 2009; 204: e93-8.
18. Pletcher M., Varosy P., Kiefe C., Lewis C., Sidney S., Hulley S. Alcohol Consumption, Binge Drinking, and Early Coronary Calcification: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 423-33. K dispozici na <http://aje.oxfordjournals.org/content/161/5/423.long> (zobrazeno 31. prosince 2014).
19. Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., Covas M., Corella D., Arós F. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279-90. Editorial 727