

Ass. dr Katarina Paunović¹,
prof. dr Branko Jakovljević¹,
ass. dr Vesna Stojanov²,
prof. dr Goran Belojević¹

¹Institut za higijenu i medicinsku ekologiju, Medicinski fakultet, Beograd

²Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

Dejstvo konsumiranja alkohola na kardiovaskularni sistem

Ključne reči

alkohol
kardiovaskularni sistem
molekularni mehanizmi
preporuke

Sažetak

Alkoholna pića se u Srbiji i Crnoj Gori koriste u velikoj količini i deo su tradicionalne ishrane. Ovaj članak iznosi pregled poznatih korisnih i štetnih efekata alkohola na kardiovaskularni sistem i mehanizme kojima se to dejstvo ostvaruje na molekularnom nivou. Generalne preporuke za populaciju su dva pića dnevno za muškarce i ne više od jednog pića za žene van graviditeta, uzimajući u obzir da jedno standardno piće (jedna krigla piva, jedna čaša vina ili jedna čašica žestokog pića) sadrže identičnu količinu alkohola od oko 10 g. Na nacionalnom nivou nije opravdano promovisati povećanje konsumiranja alkoholnih pića, ali lekari opšte medicine moraju biti svesni svih efekata alkohola kako bi adekvatno procenili da li promena navike konsumiranja alkohola može da nosi zdravstveni rizik ili korist po pacijenta, i da pruže pacijentu odgovarajuću strogo individualnu preporuku.

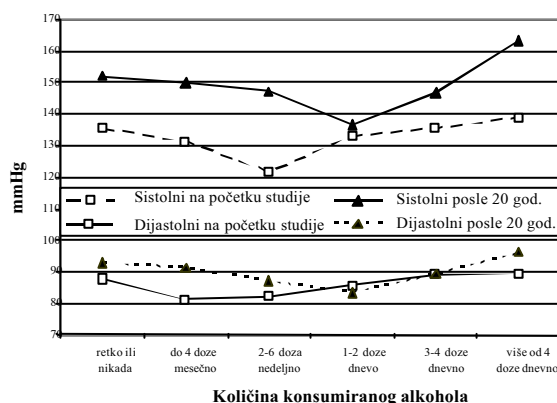
Uvod

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, prosečno konsumiranje alkoholnih pića u Srbiji i Crnoj Gori 2001. godine iznosilo je 9 litara po glavi stanovnika starijih od 15 godina - piva 2,77 litara, žestokih pića 2,44 litara i vina 2,01 litara. Istovremeno, srednja potrošnja alkoholnih pića u čitavoj Evropi iznosila je 10,83 litara *per capita* (u rasponu od 0,41 do 17,54 litara), čime je Srbija i Crna Gora svrstana u grupu zemalja ispod 50. percentila među Evropskim zemljama. Situacija je slična i u drugim zemljama u okruženju, kao što su Rumunija, Bugarska i Bosna i Hercegovina, dok je potrošnja alkohola u Hrvatskoj, Sloveniji i Mađarskoj mnogo veća¹.

Efekti umerenog konsumiranja alkohola na kardiovaskularni sistem

Mnogobrojna istraživanja ukazala su na postojanje specifičnog odnosa između količine konsumiranog alkohola i stope morbiditeta/mortaliteta definisanog kao J ili U kriva. Karakterističan oblik ove krive ukazuje da efekat alkohola nije linearan, već da osobe koje umereno konzumiraju alkohol u poređenju sa apstinentima i prekomernim konzumentima imaju nižu opštu stopu mortaliteta^{2,3}, niže stope specifičnog mortaliteta

od kancera², ishemičnog cerebralnog insulta^{4,5} i koronarne bolesti^{4,5}, kao i niže stope incidencije koronarne bolesti, infarkta miokarda⁶, kongestivne srčane insuficijencije, cerebrovaskularnih bolesti⁴ i arterijske hipertenzije^{3,8,9} (grafikon 1).



Grafikon 1. Vrednosti arterijskog krvnog pritiska u odnosu na količinu konzumiranog alkohola dvadesetogodišnjeg praćenja 286 ispitanika iz Beograda

Izvor: Jakovljević B, Stojanov V, Paunović K, Belojević G, Radosavljević V. Unos alkohola, arterijski pritisak i opšti mortalitet - dvadesetogodišnja prospektivna studija. Vojnosanit Pregl 2004;61(6):629-35.

Osobe koje umereno konzumiraju alkohol takođe imaju i veću verovatnoću dvadesetogodišnjeg preživljavanja u poređenju sa apstinencijom i osobama koje preterano konzumiraju alkoholna pića^{3,5}.

Umereno konzumiranje alkohola se definiše kao dnevno konzumiranje 1-2 standardne doze alkoholnih pića, koja je adekvatna onoj količini alkoholnih pića koja sadrži oko 10 g alkohola, a to su jedna krigla piva (350 ml), jedna čaša vina (150 ml) ili jedna čašica žestokog pića (40 ml).

Mehanizmi delovanja protektivnog konzumiranja alkohola

Mehanizmi kojima umereno konzumiranje alkohola ispoljava korisne efekte na kardiovaskularni sistem su kompleksni i nisu u potpunosti razjašnjeni. Dokazano je da umereno konzumiranje alkohola dovodi do stimulacije proizvodnje i povećanja koncentracije HDL holesterola za oko 5 mg/dl i njegovih subfrakcija HDL₂ i HDL₃ posle svakodnevnog umerenog konzumiranja alkohola¹¹. Ovo se objašnjava stimulacijom proizvodnje apolipoproteina A-I i apolipoproteina A-II u jetri. S druge strane, koncentracija HDL može biti indirektno povišena zbog istovremenog smanjenja koncentracije hilomikrona, VLDL i LDL lipoproteina u krvi¹². Efekat na LDL holesterol ostvaruje se inhibicijom njegove peroksidacije pri umerenom konzumiranju alkohola (manje od 50 g/dan, tako da se smanjuje stvaranje produkata peroksidacije velikog aterogenog potencijala, dok pri konzumiranju alkohola u dozama većim od 50 g/dan dolazi do stimulacije peroksidacije¹². Nema jasnih dokaza da konzumiranje alkohola utiče na promenu koncentracije triglicerida u plazmi¹¹. Alkohol bi mogao da utiče i na transfer lipida i apolipoproteina iz VLDL lipoproteina i hilomikrona u tkiva putem stimulacije aktivnosti enzima lipoproteinske lipaze¹².

U procesu aterogeneze alkohol takođe utiče na smanjenje nivoa C-reaktivnog proteina u plazmi, inhibirajući inflamaciju u endotelu arterija posle formiranja plaka¹³. U manjim količinama alkohol utiče na promenu strukture i funkcije trombocita ometajući njihovu sposobnost agregacije¹⁴ i remeti koncentracije nekih fibrinolitičkih proteina¹⁵, usporavajući stvaranje i ubrzavajući razgradnju tromba u krvnom sudu.

Protektivno dejstvo konzumiranja alkoholnih pića moglo bi biti i posledica stimulacije sinteze azot monoksida (NO) iz ćelija endotela¹⁶, koji dovodi do vazodilatacije i na taj način doprinosi popravljaju protoka krvi u blizini plaka.

Važna karika u lancu opisanih događaja su i genetski faktori. Poznato je da se metabolizam alkohol u jetri obavlja pomoću enzima alkoholne dehidrogenaze (ADH) koja se nalazi u tri oblika: ADH1, ADH2, ADH3, sa tri podforme ADH2 enzima i dve forme ADH3 enzima. Najvažnije su varijacije na genskom lokusu za ADH3 oblik, koje određuju brzu i sporu formu alkoholne dehidrogenaze¹⁷. Dokazano je da nosioci oba spora alela koji svakodnevno konzumiraju alkohol, u poređenju sa nosiocima oba spora alela koji retko konzumiraju alkohol ispoljavaju čak za 86% manji rizik od pojave infarkta miokarda¹⁵.

Pored razlika u navici konzumiranja alkohola, različiti uticaj alkohola na žene i muškarce baziran je na polnim razlikama u telesnom sastavu, brzini resorpcije i metabolizmu al-

kohola (odnosno razlike u aktivnosti alkoholne dehidrogenaze), tako da je optimalna količina alkohola koja ispoljava protektivno dejstvo manja kod žena nego kod muškaraca. Zato se generalne preporuke za populaciju definišu kao dva pića dnevno za muškarce i ne više od jednog pića za žene van graviditeta¹⁸.

Efekti prekomernog konzumiranja alkohola na kardiovaskularni sistem

Hronično i prekomerno konzumiranje alkohola dovodi do značajnih i ireverzibilnih promena u funkcijama srca i krvnih sudova. Ove promene su posledica farmakoloških efekata alkohola na neuroendokrine i metaboličke funkcije koje kontrolišu kardiovaskularni sistem, kao i direktnog delovanja na miokard i krvne sudove. Dejstvo alkohola zavisi ne samo od količine alkohola, već i od vrste pića, načina i učestalosti korišćenja.

Toksični efekti alkohola ogledaju se u inhibicionom delovanju na neurone, što se klinički manifestuje i na kardiovaskularnom sistemu kao depresija kardiovaskularnog centra, hipotenzija i depresija funkcije miokarda. Akutno unošenje alkohola dovodi do smanjenja kontraktilnosti miokarda, dok femoralne, pulmonalne, renalne, koronarne i cerebralne arterije reaguju vazokonstrikcijom⁸.

Međutim, u početku minutni volumen srca ostaje nepromenjen, usled kompenzatorne povećane aktivnost simpatikusa koji uzrokuje tahikardiju. Kod hroničnog unošenja alkohola u dozi od 80g na dan tokom 10 i više godina funkcija miokarda slabi, tj. dijasolni pritisak leve komore se povećava, ejekciona frakcija leve komore opada i dolazi do hipertrofije miokarda i dilatacije komora i pretkomora. Dokazano je da alkoholna miokardiopatija može biti reverzibilna ako se potpuno prekine sa unošenjem alkohola⁸. Važno je napomenuti da je miokard žena osetljiviji na dejstvo alkohola od miokarda muškaraca.

Hronično unošenje većih količina alkohola dovodi do povećanja vrednosti arterijskog pritiska i izaziva hipertenziju^{9,19}, a u literaturi je opisan i feohromocitomski sindrom (*pseudo-feohromocitom*)⁸.

Mehanizmi delovanja prekomernog konzumiranja alkohola

Mehanizam štetnog dejstva alkohola na miokard nije sasvim jasan. Značajna uloga se pridaje povećanom tonusu simpatikusa i ishemiji prouzrokovanoj vazokonstrikcijom koronarnih krvnih sudova. Možda je najbitniji inhibicioni uticaj alkohola na interreakciju intracelularnog kalcijuma i miofilamena, čime se smanjuje kontraktilnost miofibrila. Smanjenje trajanja akcionog potencijala u komorama, pretkomorama i u sprovodnom sistemu dovodi i do životno ugrožavajućih poremećaja srčanog ritma.

Mehanizmi kojima prekomerno konzumiranje alkohola doprinosi pojavi arterijske hipertenzije su aktiviranje simpatičkog nervnog sistema, povećan nivo kateholamina, povećanje aktivnosti renin-angiotenzin sistema, smanjenje koncentracije natriuretskog peptida, uzrokovano smanjenjem pretkomske distenzije oštećenog miokarda i inhibicija baroreceptora⁸. Kod pacijenata sa hipertenzijom udruženom sa hronič-

nim alkoholizmom nađena je povećana koncentracija intracelularnog natrijuma, a smanjena koncentracija intracelularnog magnezijuma i kalijuma. Deplecija magnezijuma u ćelijama srčanog mišića uzrokuje povećanje koncentracije intracelularnog kalcijuma, stvaranje slobodnih radikala, proinflammatoryh molekula i faktora rasta i promene u permeabilnosti ćelijske membrane kardiomiocita. Suprotan efekat magnezijuma i kalcijuma na kontraktilnost miokarda može biti posledica kompeticije za ista mesta vezivanja na kontraktilnim proteinima kao što su troponin C, miozin i aktin²⁰. Intracelularni kalcijum dovodi do spazma koronarnih arterija, usled čega nastupa ishemija srčanog mišića, praćena pojavom aritmija ili hroničnom srčanom insuficijencijom. Vazokonstrikcija glatkih mišića drugih krvnih sudova doprinosi povećanju periferne vaskularne rezistencije i daljem skoku krvnog pritiska. Sledstveno tome, hipertenziju kod hroničnih alkoholičara trebalo bi koristiti nadoknadom magnezijuma uz prestanak konzumiranja alkohola⁸.

Zaključak

Adekvatno tumačenje rezultata opisanih studija o uticaju konzumiranja alkohola na kardiovaskularni sistem sa aspekta javnog zdravlja je od velike važnosti. I pored nesumnjivog korisnog dejstva umerenog konzumiranja alkohola smatramo da nije opravdano promovisati povećanje konzumiranja alkoholnih pića i davanje opših preporuka za količinu korišćenja alkohola. Savetujemo da lekari opšte medicine obrate pažnju na navike konzumiranja alkohola svojih pacijenata da bi adekvatno procenili da li promena ove navike može da nosi zdravstveni rizik ili korist po pacijenta, i da u skladu s tim pruže pacijentu odgovarajuću strogo individualnu preporuku. Na nacionalnom nivou preventivne mere za smanjenje obolevanja od kardiovaskularnih bolesti treba usmeriti na suzbijanje drugih faktora rizika, kao što su pušenje, gojaznost, hipertenzija, navike u ishrani i nedovoljna fizička aktivnost i na promovisanje zdravog načina života.

Ass. dr Katarina Paunović¹,
prof. dr Branko Jakovljević¹,
ass. dr Vesna Stojanov²,
prof. dr Goran Belojević¹

¹Institut for Hygiene and Medical Ecology, School of Medicine, Belgrade

²Institut for Cardiovascular Diseases, Clinical center of Serbia, Belgrade

The effect of alcohol consumption on cardiovascular system

Key words:

Alcohol,
Cardiovascular system,
Molecular mechanisms,
Recommendations

Abstract

Alcoholic beverages are consumed in large amounts in Serbia and Montenegro and represent a part of national cuisine. This is a review article of well-known beneficial and hazardous effects of alcohol on cardiovascular system and the mechanisms of its effect on molecular level. General guidelines for alcohol consumption are defined as two drinks a day for men and up to one drink daily for non-pregnant women, considering that one standard drink (a mug of beer, a glass of wine or a small glass of spirits) contains the same amount of alcohol - about 10 g. On the national level it is not justified to promote an increase of alcohol consumption, but general physicians must be aware of all effects of alcohol in order to assess whether the change of alcohol consumption habit bears risk or benefit for patient's health and to provide each patient with an adequate, strictly individual recommendation.

Literatura

1. World Health Organization. *European health for all database 2004*. Available from: <http://www.euro.who.int/hfad>.
2. Renaud SC, Gueguen R, Achenker J, D'Houtaud A. *Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France*. Epidemiology 1998;9(2):184-8.
3. Jakovljević B, Stojanov V, Paunović K, Belojević G, Radosavljević V. *Unos alkohola, arterijski pritisak i opšti mortalitet - dvadesetogodišnja prospektivna studija*. Vojnosanit Pregl 2004;61(6):629-35.
4. Hart CL, Smith GD, Hole DJ, Hawthorne VM. *Alcohol consumption and mortality from all causes, coronary heart disease, and stroke: results from a prospective cohort study of Scottish men with 21 years of follow up*. Br Med J 1999;318(7299):1725-9.
5. Jakovljević B, Stojanov V, Paunović K, Belojević G, Milić N. *Alcohol consumption and*

- mortality in Serbia: twenty-year follow-up study. *Croat Med J* 2004;45(6):764-8.
6. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2003;348(2):109-18.
 7. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, Djousse L, Ellison RC, Vasan RS, Levy D. Alcohol consumption and risk of congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2002;136(3):181-91.
 8. Stojanov V. Arterijska hipertenzija - dvadeseto-godišnje praćenje. Beograd: Medicinski fakultet u Beogradu, CIBIF;1999.
 9. Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, Nieto FJ, Heiss G. Alcohol consumption and the incidence of hypertension. *Hypertension* 2001;37(5):1242-56.
 10. Mukamal KJ, Rimm EB. Alcohol's effects on the risk for coronary heart disease. *Alcohol Health Res World* 2001;25(4):255-61.
 11. Agarwal DP. Cardioprotective effects of light-moderate consumption of alcohol: a review of putative mechanisms. *Alcohol* 2002;37(5):409-15.
 12. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stamper MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br Med J* 1999;319:1523-8.
 13. Imhof A, Froelich M, Brenner H, Boeing H, Papys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet* 2001;357(9258):763-7.
 14. Rubin R. Effect of ethanol on platelet function. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23:1114-8.
 15. Hines LM, Rimm EB. Moderate alcohol consumption and coronary heart disease: a review. *Postgrad Med J* 2001;77(914):747-52.
 16. Leikert JF, Rathel TR, Wohlfart P, Cheynier V, Vollmar AM, Dirsch VM. Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells. *Circulation* 2002; 106(13):1614.
 17. Zakhari S. Alcohol and the cardiovascular system. Molecular mechanisms for beneficial and harmful action. *Alcohol Health Res World* 1997;21(1):21-9.
 18. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. NIH Publication No. 03-5233; 2003.
 19. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure. *Hypertension* 2001;38(5):1112-25.
 20. Chakraborti S, Chakraborti T, Mandal M, Mandal A, Das S, Ghosh S. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review. *Mol Cell Biochem* 2002;238(1-2):163-79.