

U. Laufs, M. Böhm

## Einfluss von Alkohol auf das kardiovaskuläre Risiko

### *The influence of alcohol on cardiovascular risk factors*

Innere Medizin III (Kardiologie, Angiologie), Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg / Saar

#### Zusammenfassung

Epidemiologische Studien zeigen eine inverse Korrelation zwischen Alkoholkonsum und Inzidenz und Sterblichkeit der koronaren Herzkrankheit. Für die Gesamtsterblichkeit gilt eine U-förmige Relation. Für die gefäßprotektive Wirkung eines moderaten Alkoholkonsums sind vor allem antioxidative Effekte, die Erhöhung des HDL-Cholesterin, anti-thrombotische und vasodilatierende Effekte verantwortlich. Es existieren Hinweise für eine besondere Gefäßprotektion durch Rotwein, der Beweis für eine Alkohol-unabhängige Wirkung steht jedoch noch aus. Aufgrund der zahlreichen Gesundheitsrisiken bei stärkerem Alkoholkonsum sollte derzeit auf eine allgemeine Empfehlung zu Gunsten einer individuellen Beratung des Patienten durch den Arzt verzichtet werden.

Schlüsselwörter: Alkohol, Wein, koronare Herzkrankheit, Prävention, Risiko

#### Summary

Epidemiological studies show an inverse correlation between alcohol consumption and mortality of coronary artery disease. Total mortality is decreased by low and moderate alcohol consumption (1 to 2 drinks per day) but is increased by higher intakes. The cardioprotective effects of alcohol are mediated by antioxidative properties, increase of HDL-cholesterol, anti-thrombotic and vasodilatory effects. Several studies suggest a protective effect of red wine in addition to its alcoholic properties, but further research is needed to characterize these observations. In the light of the health hazards associated with alcohol consumption, alcohol (or wine specifically) should not be recommended as a general cardioprotective strategy, rather it should be an item of discussion between physician and patient.

Key words: alcohol, wine, coronary artery disease, prevention, risk factors

#### Einleitung

Manch ein Patient mit koronarer Herzkrankheit beschwert sich nach der Aufklärung über die Risiken von Zigarettenkonsum und fettreicher Nahrung darüber, dass der Kardiologe „alles verbietet, was Spaß macht“. Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass dem geplagte Patienten (und auch dem Doktor) ein kleiner Trost gegeben werden kann: moderater Alkoholkonsum, insbesondere von Rotwein, reduziert das kardiovaskuläre Risiko. Ein Gläschen Wein am Abend ist nicht nur erlaubt, sondern könnte sogar das Leben verlängern - so lange es bei dem einen Glas bleibt. Im folgenden sollen daher die epidemiologischen Studien zum Alkoholkonsum und kardiovaskulären Risiko dargestellt und die möglichen Mechanismen der Gefäßprotektion durch Alkohol diskutiert werden.

#### Gesundheitsschädigende Wirkung von Alkohol

Da übermäßiger Alkoholkonsum in erheblichem Maße gesundheitsschädlich ist, sind Vorsicht und definitive Beweise einer gefäßprotektiven Wirkung durch Alkohol notwendig, bevor endgültige Empfehlungen gegeben werden können (6). Es besteht kein Zweifel an der Zunahme der Inzidenz von Le-

berzirrosen und zahlreicher Neoplasien (z.B. kolorektales Karzinom, Karzinome des oberen Gastrointestinaltraktes) bei dem Konsum von mehr als 4 alkoholischen Getränken pro Tag. Alkoholkonsum ist die Ursache zahlreicher Verkehrsunfälle mit tödlichem Ausgang. Die psychosozialen Auswirkungen des Alkoholismus für die Betroffenen und ihr soziales Umfeld sind verheerend. Alkohol in der Schwangerschaft verursacht das Fetale Alkohol Syndrom. Neben vielen weiteren negativen Wirkungen führt übermäßiger Alkoholkonsum zu einer Kardiomyopathie, zur Verschlechterung einer Herzinsuffizienz und kann Herzrhythmusstörungen induzieren. Für Frauen gelten kleinere Richtwerte als für Männer, die vermutlich harmlose Menge liegt für Frauen bei einem Glas Wein pro Tag. Schon ab einem Konsum von 20 g Alkohol pro Tag (20 g entsprechen etwa 200 ml Wein, d.h. knapp einem „Viertel“) steigt bei Frauen die Inzidenz der arteriellen Hypertonie linear an (6,11).

#### Epidemiologie von Alkoholkonsum und kardiovaskulärem Risiko

Bis heute sind über 60 prospektive epidemiologisch Studien erschienen, die übereinstimmend zeigen, dass ein täglicher Konsum von 10 g Alkohol für Frauen und 20 g Alkohol für Männer das Risiko einer koronaren Herzkrankheit signifi-

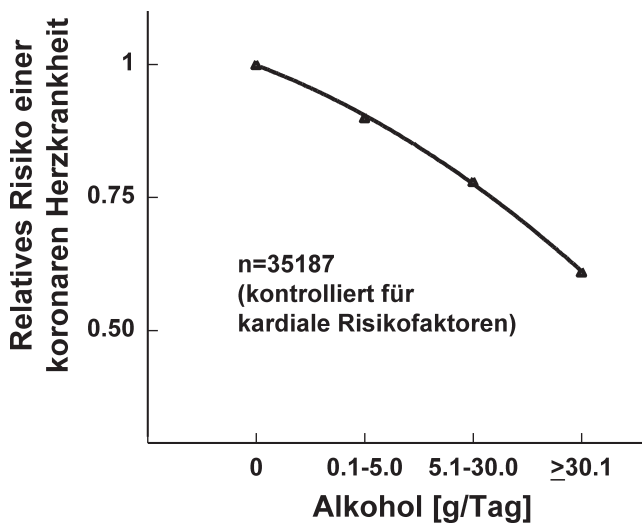


Abbildung 1: Alkoholkonsum senkt das Risiko einer koronaren Herzkrankheit (5).

kant senkt (4,6,17). Zum Beispiel zeigt die prospektive Untersuchung von über 50 000 Männern in der „Health Professionals Follow-up Studie“, dass das relative Risiko einer koronaren Herzerkrankung bei einem Konsum von 5 - 30 g pro Tag um ein Viertel gegenüber abstinenten Männern vermindert ist (14). Geringe bis moderate Mengen Alkohol reduzieren auch das Risiko eines ischämischen Schlaganfalles (15). Während sich in Bezug auf die koronare Herzkrankheit eine lineare Beziehung von Trinkmenge und Risikoreduktion zeigt (Abb. 1), gilt für die Gesamtsterblichkeit als auch für das Schlaganfallrisiko das Bild einer U-förmigen Kurve (Abb. 2 und Abb. 3) (13). Bei Überschreiten einer moderaten Trinkmenge steigt die Sterblichkeit aufgrund der beschriebenen

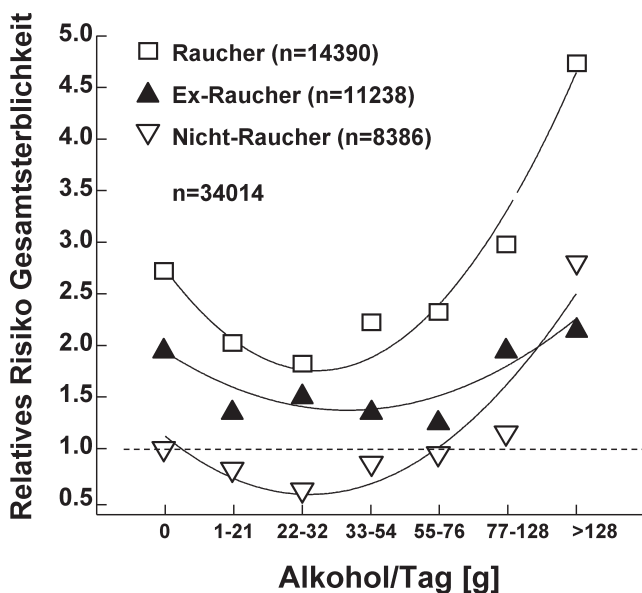


Abbildung 2: Die Beziehung von Alkoholkonsum und Gesamtsterblichkeit zeigt eine U-förmige Kurve. Moderater Alkoholkonsum senkt die Sterblichkeit durch Verminderung des kardiovaskulären Risikos. Bei höherer Alkoholaufnahme steigt die Sterblichkeit durch Überwiegen der gesundheitsschädlichen Wirkungen gegenüber der vaskulären Protektion. Diese Beziehung gilt auch für Raucher, deren erhöhte Sterblichkeit jedoch nicht durch moderaten Alkoholkonsum ausgeglichen werden kann. (7).

schädlichen Wirkungen des Alkohols wieder an und überschreitet schnell das Risiko der Nicht-Trinker.

## Was ist besser - Bier oder Wein?

Etwas schwieriger ist die Beurteilung der epidemiologischen Studien zum Vergleich verschiedener Formen von Alkohol, da z.B. das regelmäßige Trinken von Rotwein statistisch nur schwer von anderen Lebensgewohnheiten wie z.B. einer mediterranen Ernährung getrennt werden kann. Dennoch ist es interessant, dass eine Vielzahl von unabhängigen Untersuchungen zeigen, dass Rotweingenuß besonders gefäßprotektiv zu sein scheint (Abb. 4) (2). Hinweise auf einen besonderen protektiven Einfluss von Wein ergaben sich auch aus dem sogenannten „französischen Paradoxon“, der Beobachtung, dass die koronare Sterblichkeit in Frankreich z.B. im Vergleich zu den USA auf etwa die Hälfte reduziert ist, ob-

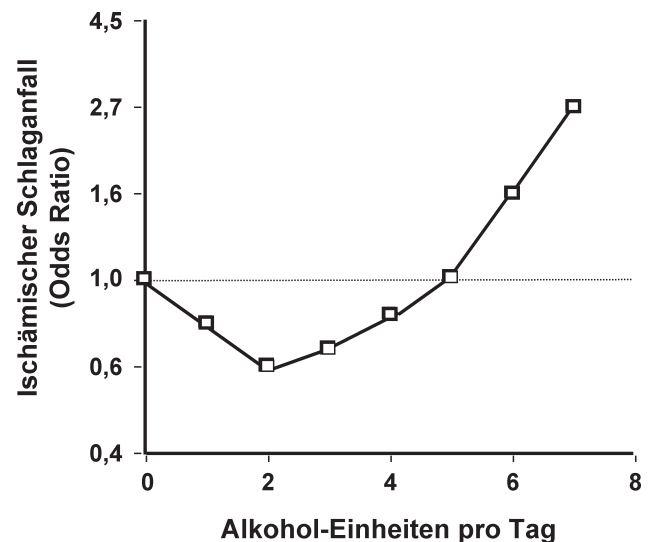


Abbildung 3: U-förmige Beziehung von Alkoholkonsum und Schlaganfallrisiko (6).

wohl sich der Gehalt der Ernährung an tierischen Fetten nicht wesentlich unterscheidet. Dieses „Paradoxon“ hat eine Reihe von Ursachen, aber eine wichtige Rolle scheint dabei der weit verbreitete Rotwein-Genuss in Frankreich zu spielen (2). Die epidemiologische Studienlage ist jedoch nicht eindeutig. In der „Copenhagen Heart Study“, einer prospektiven Untersuchung an über 6000 Männern und 7000 Frauen über einen Zeitraum von 12 Jahren, zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen Alkoholkonsum und Gesamtsterblichkeit nur für Weintrinker, nicht aber für die Liebhaber von Bier oder Spirituosen (7,8,16). Im Gegensatz dazu demonstrierte z. B. eine deutsche Studie aus der Umgebung von Augsburg, dass die U-förmige Beziehung zwischen Gesamtsterblichkeit und Alkoholaufnahme auch für das Bier gilt (9). Zusammenfassend kann man zum gegenwärtigen Zeitpunkt festhalten, dass geringe bis moderate Mengen von Alkohol das vaskuläre Risiko senken. Es besteht ein Trend für einen Vorteil des Rotweins gegenüber Weißwein und Bier, der jedoch in epidemiologischen Studien noch nicht bewiesen ist.

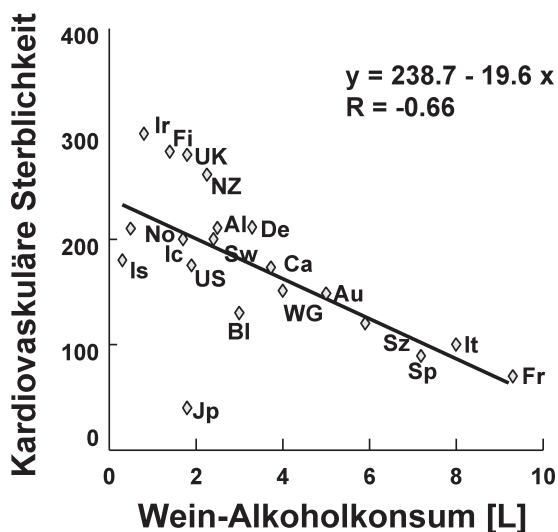
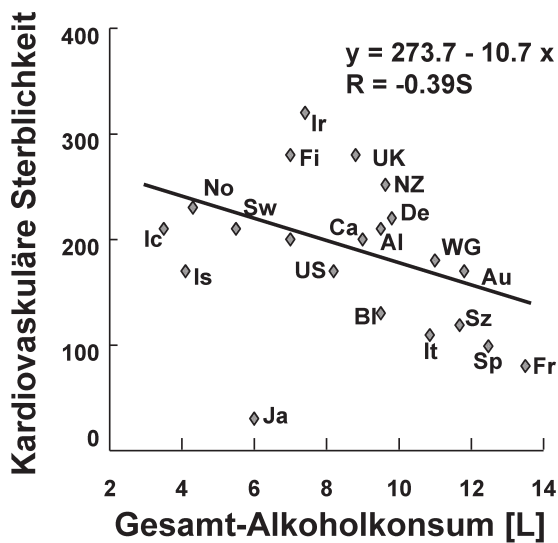


Abbildung 4: Hinweise auf eine größere Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit durch Weinkonsum in Vergleich zu anderen Alkoholiika in 21 Industrieländern. De = Deutschland. (8).

## Gefäßprotektive Mechanismen

### Anti-oxidative Wirkung von Rotwein

Freie Sauerstoffradikale schädigen die Gefäßfunktion und tragen zur Pathogenese der Arteriosklerose bei. Oxidierte Lipoproteine führen zu der Entdifferenzierung von Makrophagen zu Schaumzellen in arteriosklerotischen Läsionen. Wein, und insbesondere im Eichenfass ausgebaute (en barrique) Rotwein enthält Polyphenole, wie z.B. das Resveratrol, und Flavonoide, welche in vitro anti-oxidativ wirken und in vivo die Oxidierung von Lipoproteinen verhindern können (12). Tierversuche und eine kleine Fall-Kontroll Studie zeigen, dass die Einnahme von Rotwein zusammen mit einem Standardmenü die anti-oxidative Aktivität im Serum verbessert (4,10). Im Hinblick auf die negativen Studienergebnisse mit den Antioxidantien ProbucoI und Vitamin E ist die klinische Bedeutung dieser Befunde noch offen. Weiterhin ist noch nicht bekannt, ob auch isolierte Rotwein-Inhaltsstoffe

oder Traubensaft das kardiovaskuläre Risiko senken. Gegenstand aktueller Untersuchungen ist auch die Frage, ob pharmakologisch relevante Konzentrationen der einzelnen Rotweininhaltsstoffe nach oraler Aufnahme die periphere Zirkulation erreichen.

### Wirkung von Alkohol auf die Serumlipide

Alkoholaufnahme führt zu zwei gut charakterisierten Änderungen des Lipidprofils (1,4,6). Erstens erhöht Alkohol, wie alle Kohlenhydrate, die Triglyceride. Und zweitens erhöht Alkohol das vaskuloprotektive High-Density Lipoprotein (HDL) - Cholesterin, während das Gesamt-Cholesterin unverändert bleibt. 10 - 20 g Alkohol führen im Durchschnitt zu einer HDL Erhöhung um 12 %. Der molekulare Mechanismus scheint eine Erhöhung der Transportrate der HDL-Apolipoproteine apoA-I und -II zu sein (3). Aus klinischen Studien mit Statinen, Fibraten und körperlichem Training ist bekannt, dass eine Erhöhung des HDL das kardiovaskuläre Risiko vermindert. Die Alkohol-vermittelte Risikoreduktion der koronaren Herzkrankheit ist wesentlich auf die HDL-Erhöhung zurückzuführen. Ein spezifischer Effekt von Rotwein auf die Cholesterinverteilung ist nicht bekannt.

### Anti-thrombotische Wirkung von Alkohol und Rotwein

Ein weiterer Mechanismus, der bei der Reduktion koronarer Komplikationen eine Rolle spielt, ist die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Alkohol (4,6). Ein wichtiger Mechanismus ist vermutlich eine Hemmung der Prostaglandin-Synthese, ähnlich dem Aspirin. Es gibt Hinweise, dass Resveratrol und andere polyphenolische Rotweininhaltsstoffe zusätzliche, Alkohol-unabhängige anti-thrombotische Effekte besitzen. Neben der Hemmung der Plättchenaggregation moduliert Alkohol auch das humorale Gerinnungssystem. Alkohol und auch Resveratrol vermindern die Plasma Fibrinogenspiegel und die zelluläre Konzentration von Tissue-Faktor. Der Tissue-type Plasminogen Aktivator (tPA) wird durch Alkohol erhöht. Zusammengefasst können für geringen bis moderaten Alkoholkonsum anti-thrombotische Effekte als nachgewiesen gelten.

### Vasodilatierende und antiproliferative Effekte von Rotwein

In experimentellen Systemen, wie z.B. kultivierten glatten Gefäßmuskelzellen und isolierten Gefäßpräparaten, gibt es interessante Hinweise auf eine spezifische, vasoprotektive Wirkung einzelner Rotweininhaltsstoffe auf die Stickstoffmonoxid (NO)-vermittelte Vasodilatation. An isolierten Rattenaortenringen konnte gezeigt werden, dass „en barrique“ ausgebaute Rotweine, wie z.B. Chateauf-neuf-du-Pape, Barolo oder Bordeaux, eine stärkere Gefäßerweiterung vermitteln als in einem Stahltank ausgebaute Rotweine oder Weissweine, selbst wenn diese im Eichenfass ausgebaute wurden (5). In kultivierten glatten Gefäßmuskelzellen konnte weiterhin gezeigt werden, dass Rotwein-Inhaltsstoffe, wie z.B. die Tanninsäure, die Proliferation von Gefäßmuskelzellen hemmen können (5). Laufende Untersuchungen testen jetzt die Bedeutung dieser Befunde in vivo.

### Fazit

Geringer bis moderater Alkoholgenuss kann die koronare Herzkrankheit günstig beeinflussen. Es existieren zahlreiche Hinweise für eine besondere Gefäßprotektion durch Rotwein, der Beweis für eine Alkohol-unabhängige Wirkung steht jedoch noch aus. Aufgrund der ernstesten Gesundheitsrisiken bei stärkerem Alkoholkonsum sollte jedoch auf eine allgemeine Empfehlung von Alkohol zur Prävention vaskulärer Erkrankungen verzichtet werden. Vielmehr sollte die individuelle Beratung des Patienten durch den Arzt im Vordergrund stehen.

### Literatur

1. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB: Alcohol and blood lipids. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Lancet* 2 (1977) 153-155.
2. Criqui MH, Ringel BL: Does diet or alcohol explain the French paradox? *Lancet* 344 (1994) 1719-1723.
3. De Oliveira E Silva ER, Foster D, McGee HM, Seidman CE, Smith JD, Breslow JL: Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation* 102 (2000) 2347-2352.
4. Flesch M, Erdmann E, Böhm M: Alkohol und Myokardinfarkt. *Dtsch Med Wochenschr* 123 (1998) 1490-1496.
5. Flesch M, Schwarz A, Böhm M: Effects of red and white wine on endothelium-dependent vasorelaxation of rat aorta and human coronary arteries. *Am J Physiol* 275 (1998) 1183-1190.
6. Goldberg IJ, Mosca L, Piano MR, Fisher EA: Wine and Your Heart : A Science Advisory for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association. *Circulation* 103 (2001) 472-475.
7. Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO: Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med* 19 (2000):411-419.
8. Gronbaek M, Deis A, Sorensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen G: Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *Brit Med J* 310 (1995) 1165-1169.
9. Keil U, Chambless LE, Doring A, Filipiak B, Stieber J: The relation of alcohol intake to coronary heart disease and all-cause mortality in a beer-drinking population. *Epidemiology* 8 (1997) 150-156.
10. Maxwell S, Cruickshank A, Thorpe G: Red wine and antioxidant activity in serum. *Lancet* 344 (1994) 193-194.
11. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S: AHA/ACC scientific statement: consensus panel statement. Guide to preventive cardiology for women. American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 33 (1999) 1751-1755.
12. Pendurthi UR, Williams JT, Rao LV: Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine, inhibits tissue factor expression in vascular cells : A possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderate consumption of wine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19 (1999) 419-426.
13. Renaud SC, Gueguen R, Schenker J, d'Houtaud A: Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. *Epidemiology* 9 (1998) 184-188.
14. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B: Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 338 (1991) 464-468.
15. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA: The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA* 281 (1999) 53-60.
16. Truelsen T, Gronbaek M, Schnohr P, Boysen G: Intake of beer, wine, and spirits and risk of stroke : the copenhagen city heart study. *Stroke* 29 (1998) 2467-2472.
17. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW: Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *New Engl J Med* 337 (1997) 1705-1714.

Korrespondenzadresse:

Dr. U. Laufs

Innere Medizin III (Kardiologie, Angiologie)

Universitätskliniken des Saarlandes

66421 Homburg / Saar

Fax: 06841/16-3437

e-Mail: ulrich@laufs.com