

PÄÄKIRJOITUS | tiede



PIA MÄKELÄ

VTT, tutkimusprofessori
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

KIRJALLISUUTTA

- Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d671.
- Nicastro HL, Dunn BK. Selenium and prostate cancer prevention: insights from the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *Nutrients* 2013;5:1122–48.
- NIH National Institutes of Health. NIH to end funding for Moderate Alcohol and Cardiovascular Health trial. News releases June 15, 2018.
- Davey Smith G, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 2003;32:1–22.
- Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L ym. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014;349:g4164.
- Millwood IY, Walters RG, Mei XW ym. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet* 2019;393:1831–42.
- Mukamal KJ, Stampfer MJ, Rimm EB. Genetic instrumental variable analysis: time to call mendelian randomization what it is. The example of alcohol and cardiovascular disease. *Eur J Epidemiol* 2019 Nov 24. doi: 10.1007/s10654-019-00578-3. [Epub ahead of print]
- Frick U, Rehm J. Can we establish causality with statistical analyses? The example of epidemiology. Kirjassa: Wiedermann WW, von Eye A, toim. *Statistics and Causality: Methods for Applied Empirical Research* Hoboken, N.J.: Wiley & Sons 2016:407–32.
- Kiiskinen T, Mars NJ, Palviainen T ym. Genomic prediction of alcohol-related morbidity and mortality. *Translational Psychiatry* 2020;10:23.

Suojaako alkoholinkäyttö oikeasti sydän- ja verisuonitaudeilta?

Alkoholin kohtuukulutajilla (0,5–1 alkoholianosta päivässä) on keskimäärin pienempi riski kuolla sydän- ja verisuonitauteihin kuin niillä, jotka eivät käytä alkoholia (1). Yhteyden kausaalisuudesta käydään jatkuvaa debattia.

Havaintotutkimusten systemaattisesti osoittamia yhteyksiä on usein näytetty perusteettomiksi satunnaistetuissa kokeissa, esimerkkinä seleenin ja eturauhassyövän yhteys (2). Näennäinen suojaava yhteys voi syntyä, jos sekoittavia tekijöitä ei pystytä huomioimaan riittävästi tai taudin varhaiset muodot vaikuttavat altistukseen. Alkoholinkin ”suojaava vaikutus” voi siis johtua syy-yhteydestä (juoman ominaisuuksista), valikoitumisesta (juojien muista ominaisuuksista) tai käänteisestä kausaalisuudesta.

Alkoholinkäytön mahdollista suojaavaa vaikutusta sydäntautiin on vaikea testata satunnaistetulla kokeella. Yhdysvalloissa kansallinen terveysinstituutti NIH mahdollisti laajan satunnaistetun kokeen noin yhden alkoholiannoksen päivittäisellä altistuksella. Koe kuitenkin keskeytettiin, kun instituutin ja koetta rahoittavan alkoholiteollisuuden sääntöjen vastaiset suhteet paljastuivat (3).

Yhtenä ratkaisuna havaintotutkimusten ongelmiin ja satunnaistettujen kokeiden hitauteen ja kalleuteen on pidetty nk. mendelististä satunnaistamista (Mendelian Randomization, MR (4)). Asetelma käyttää hyväksi genomien alleelien satunnaista valikoitumista vanhemmalta lapselle. Esimerkiksi seleenin pitoisuutta elimistössä säätelevät alleelit eivät ole samalla tavoin alttiita sekoittaville tekijöille ja käänteiselle kausaalisuudelle kuin ravitsemuksesta saadun seleenin pitoisuus. Perimästä ennustettava altistetaso toimii siis korvaavana muuttujana, ekonomien kielellä instrumenttina, mitatulle altistetasolle. Sitä voidaan pitää verrannollisena satunnaistettujen kokeiden hoitoaikeen mukaiselle altistukselle.

Yksittäiset proteiineja koodaavat alleelit kahdella perimän alueella (rs671 ALDH2-geenissä ja rs1229984 ADH1B-geenissä) on yhdistetty vähempään alkoholinkäyttöön. Näitä variantteja on käytetty instrumentteina suurissa eurooppa-

laiseen (5) ja kiinalaiseen (6) väestöön pohjautuvissa MR-tutkimuksissa. Jos alkoholilla olisi todellinen suojaava vaikutus, sydän- ja verisuonisairauksien U-muotoisen riskikäyrän pitäisi toistua myös perimän perusteella ennustetun alkoholinkulutustason mukaan. Näin ei kuitenkaan ole ollut, vaan pienemmällä ennustetun kulutuksen tasolla myös riskit ovat olleet pienempiä, eivätkä tulokset siis tue alkoholinkulutuksen ja sydänterveyden välisen yhteyden kausaalisuutta.

Suojaavan vaikutuksen kausaalisuutta kyseenalaistetaan aiempaa enemmän.

MR-tutkimuksia ja niiden taustalla olevia oletuksia on kuitenkin kyseenalaistettu (7,8). Yksi kompastuskivi on, että sydänterveydelle relevantista alkoholinkulutuksesta on vaikea saada hyvää genomiin perustuvaa instrumenttia, koska alleelit, jotka vähentävät (suojaavaa) kohtuukulutusta, vähentänevät myös päätetapahtuman kannalta todennäköisesti haitallista humalaku- lutusta. Muun muassa tällä on perusteltu näkemystä, että MR-tutkimuksista ei ole saatu pitävää todistetta kausaalisuuden puutteesta.

Tässä vuosikymmeniä käydyssä keskustelussa tuskin on vielä kuultu viimeistä sanaa. Esimerkiksi monigeeniset riskisummat (9) voivat auttaa tarkentamaan geneettisiä instrumentteja. On kuitenkin selvää, että suojaavan vaikutuksen kausaalisuutta kyseenalaistetaan aiempaa enemmän MR-tutkimusten tulosten takia. Se tiedetään, että kohtuukulutuskäytön voi vaikuttaa negatiivisesti uneen, syöpäriskiin, mielialaan, verenpaineeseen tai painonhallintaan. Kokonaiskuvaksi jää, että lääkärin tuskin on yleensä perusteltua estellä potilaan kohtuukulutusta. Ei sitä silti pidä terveyssyihin vetoamalla suositella lakaan potilaalle, joka ei käytä alkoholia. ●

SIDONNAISUUDET

Pia Mäkelä: Ei sidonnaisuuksia.