

Alkohol und kardiovaskuläre Erkrankungen

Mehr als 60 epidemiologische Studien haben übereinstimmend gezeigt, dass ein regelmässiger und moderater Alkoholkonsum mit einer Senkung des Risikos für koronare Herzkrankheit (KHK), Hirnschlag und Herzinsuffizienz um etwa 20 bis 40 Prozent assoziiert ist. Bestimmte in Rotwein vorkommende phenolische Verbindungen haben zudem einen so günstigen Effekt auf atherothrombotische Ereignisse, dass ein kardioprotektiver Effekt durch diese Substanzen denkbar ist. Metaanalysen zeigen jedoch, dass auch schädliche Wirkungen auftreten können. Derzeit existieren noch keine ausreichenden wissenschaftlichen Daten, die dafür sprechen, dass es sinnvoll sein könnte, den Konsum von Alkohol in die Empfehlungen zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen aufzunehmen.

Roger Darioli

Alkoholkonsum und kardiovaskuläres Risiko

Die erste wissenschaftliche Beschreibung der protektiven Wirkung des Alkohols auf kardiovaskuläre Erkrankungen geht auf den englischen Arzt Heberden zurück. Dieser hatte im Jahr 1786 beobachtet, dass Wein bei Patienten mit Angina pectoris zu einer Linderung der Schmerzen führte (1, 2).

Die wissenschaftliche Erforschung

der schützenden Wirkung von Alkohol auf kardiovaskuläre Erkrankungen begann jedoch erst im Jahr 1979 mit der Publikation einer umfangreichen epidemiologischen Studie von St. Léger. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eine inverse Korrelation zwischen der Mortalität durch ischämische Kardiopathien und dem Alkoholkonsum in 18 Industrieländern, namentlich in Europa sowie USA und Neuseeland (3). Weitere epidemiologische Studien folgten. Nach der Beschreibung des so genannten «Französischen Paradoxons» im Jahr 1992 wurden die kardioprotektiven Wirkungen des Alkohols und insbesondere des Weins hauptsächlich von S. Renaud erforscht (4). Die Studie von Renaud zeigte, dass in Frankreich die altersstandardisierte koronare Mortalität trotz einer an tierischen Fetten reichen Ernährung niedriger lag als in anderen Ländern. Renaud führte dieses «Paradoxon» auf den regelmässigen Konsum von Wein zurück.

Neben diesen umfangreichen «geografischen» Studien haben mehr als 60 prospektive Kohortenstudien gezeigt (von wenigen Ausnahmen abgesehen [5–7]), dass zwischen einem massvollen Alkoholkonsum und dem kardiovaskulären Risiko eine inverse Korrelation besteht (8–13). Die älteste dieser Studien zeigte bereits einen J-förmlichen Kurvenverlauf (Abbildung 1). So geht beispielsweise der Konsum von ei-

nem oder zwei Standardgetränken (Ethanolgehalt: 10–20 g) – verglichen mit abstinentem Trinkverhalten und hohem Alkoholkonsum – mit einem Rückgang des kardiovaskulären Risikos um 10 bis 70 Prozent einher. Ferner ist ein mässiger Alkoholkonsum ebenfalls mit einer Senkung des Risikos für Herzinsuffizienz um 17 bis 53 Prozent assoziiert (14–16). Dieselben Studien zeigen jedoch auch, dass der kardioprotektive Effekt verloren geht, wenn pro Tag mehr als fünf alkoholische Standardgetränke konsumiert werden (8).

In einer Metaanalyse von 28 Kohortenstudien hoher Qualität konnten Corrao et al. (11) eine J-Kurve nachweisen. Ein Alkoholkonsum von 25 g/Tag war mit einem Rückgang des relativen Risikos (RR) für Koronarereignisse auf maximal 0,80 (95% CI: 0,78–0,83) verbunden. Diese «Schutzwirkung» wird bis zu einem Alkoholkonsum von maximal 72 g/Tag beobachtet (RR = 0,96; 95% CI: 0,92–1,0); beträgt der Alkoholkonsum dagegen mehr als 89 g/Tag, steigt das relative Risiko signifikant an (RR = 1,05; 95% CI: 1,0–1,11 [10]). Andererseits geht aus dieser Metaanalyse auch hervor, dass der kardioprotektive Effekt bei Frauen sowie bei Männern, die nicht in Mittelmeerländern leben, weniger stark ausgeprägt ist.

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse, die 34 prospektive Studien aus

Tabelle 1: Mit einem massvollen Alkoholkonsum verbundene Schutzwirkungen vor atherothrombotischen Komplikationen: mögliche Mechanismen (nach Hill JA [20])

Mechanismen	Biologische Antwort	Evidenzgrad (Klasse)
↑ HDL-Partikel	↓ Atherosklerose	I
↑ Thrombozytenaggregationshemmender Effekt	↓ Risiko arterieller Thrombosen	IIb
↑ Insulinempfindlichkeit	↓ Thromboserisiko	IIa
Entzündungshemmender Effekt	↓ CRP-Konzentration im Blut	IIb
Antioxidativer Effekt (insbesondere Rotwein)	↓ Atherogenes Potential	III
↓ Fibrinogen, PAI-1	↓ Thromboserisiko	IIa
↑ Arterielle Vasodilatation	↓ Pektanginöse Beschwerden	IIa
↓ Psychischer Stress	↓ Atherothrombotisches Risiko	III

den Jahren 1981 bis 2005 mit insgesamt 1 015 835 Männern und Frauen (davon 94 533 Todesfälle) umfasst, bestätigte den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Gesamtmortalität in J-Kurvenform sowohl bei Männern wie bei Frauen (17). Bei Berücksichtigung diverser Confounder limitierte sich der günstige Alkoholeffekt auf einen Tageskonsum von vier Standardgetränken bei Männern, beziehungsweise zwei Getränken bei Frauen. Darüber hinaus beobachteten die Autoren einen ausgeprägteren Rückgang des relativen Gesamtmortalitäts-Risikos in den zwischen 1999 und 2005 publizierten Studien, verglichen mit jenen aus den Jahren 1981 bis 1998.

Zu den neueren Untersuchungen auf diesem Gebiet zählt auch die so genannte HALE-Studie (18), in der eine Kohorte von 2300 Personen im Alter von 70 bis 90 Jahren aus elf europäischen Ländern über zehn Jahre beobachtet wurde. Auch diese Studie zeigt, dass ein massvoller Alkoholkonsum sowie gesunde Lebensgewohnheiten einen günstigen Effekt auf das Mortalitätsrisiko haben. Nach Adjustierung für diverse Confounder – insbesondere für Alter, Ernährungsgewohnheiten und sozioökonomischen Status – zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass im Vergleich zu einer Alkoholabstinenz ein mässiger Alkoholkonsum mit einem signifikanten Rückgang der Gesamtmortalität (-22%) sowie der koronaren (-40%), der kardialen und zerebrovaskulären Mortalität (-26%) und der Krebsmortalität (-27%) assoziiert ist.

Schliesslich geht aus diversen epidemiologischen Studien hervor, dass nicht nur die konsumierte Alkoholmenge, sondern auch die Trinkgewohnheiten relevant sind. Ein besonders hohes kardiovaskuläres Risiko besteht bei Gelegenheitstrinkern, die nur zu bestimmten Anlässen im Übermass Alkohol trinken (19–20).

Mechanismen der Schutzwirkung von Alkohol und Wein

Die Schutzwirkung wird häufig dem Wein als solchem zugeschrieben, ist jedoch vor allem auf Ethanol zurückzuführen (10, 21). Ethanol beeinflusst eine Reihe von Faktoren, die bei atherothrombotischen Ereignissen eine Rolle spielen (Tabelle 1). Einer neueren Metaanalyse von 40 Studien zufolge hat ein Konsum von 30 g Alkohol pro Tag einen günstigen Einfluss auf die Blutfette und die Hämostase. Hieraus

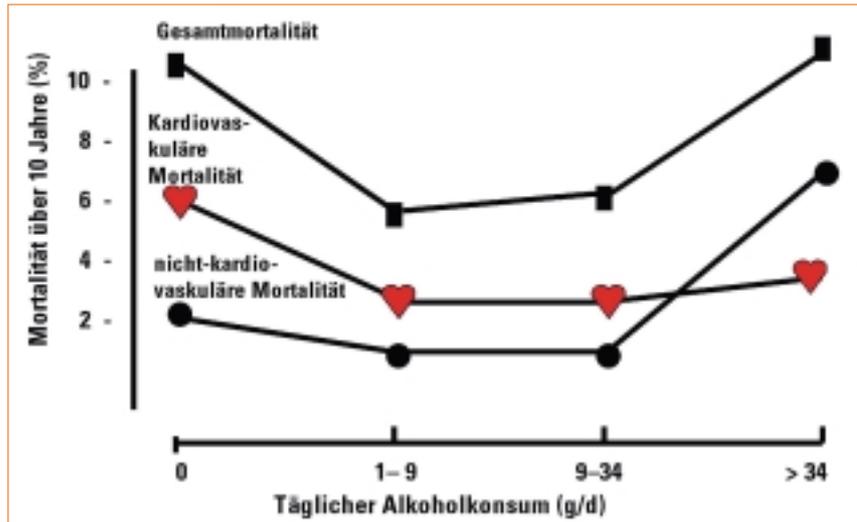


Abbildung 1: Mortalitätsrate in Abhängigkeit vom täglichen Alkoholkonsum (n = 1422 Männer, 10-jähriger Follow-up-Studie [nach Referenz 13]).

resultiert ein Rückgang des Koronarrisikos um ungefähr 25 Prozent (22).

Neben seinem Gehalt an Alkohol zeichnet sich Wein vor allem durch seinen Reichtum an Polyphenolen aus, insbesondere an Flavonoiden wie Katechinen, Quercetin und Resveratrol, die in den festen Bestandteilen der Traube vorkommen und wichtige biologische Eigenschaften besitzen (23). Polyphenole wirken nicht nur antiinfektiös und entzündungshemmend, sondern sind auch potente Antioxidanzien, die die Oxidation der LDL-Cholesterinpartikel effizienter hemmen als beispielsweise Vitamin E, woraus ein antiatherosklerotischer Effekt resultiert (24–25). Hinzu kommen weitere günstige Eigenschaften, insbesondere anti-koagulatorische, profibrinolytische und gefässerweiternde Wirkungen (26). In dieser Hinsicht trägt der Nachweis der Wirkungen von Resveratrol auf die Regulierung der Stickoxid (NO)-Synthese oder anderer präventiver Mechanismen zum Schutz vor der Atherothrombogenese wohl zur Wissensvermehrung bei, doch sollte man sich davor hüten, dieser einzelnen Phenolkomponente die massgebende kardiovaskuläre Schutzwirkung zuzuschreiben (27, 28).

Angesichts der aktuellen epidemiologischen Datenlage darf man jedoch aus allen diesen biologischen Vorteilen nicht ableiten, dass Rotwein anderen alkoholischen Getränken überlegen ist (Tabelle 2). Die zwischen den einzelnen Studien festgestellten Unterschiede beruhen wahrscheinlich auf der Existenz von Confoundern, die mit Lebensgewohnheiten und sozioökonomischen Faktoren zusammenhängen (29).

Bedenken hinsichtlich eines massvollen Alkoholkonsums

Kritiker, die Zweifel an der wohltuenden Wirkung des Alkoholkonsums haben, weisen darauf hin, dass entsprechend veranlagte Personen alkoholabhängig werden könnten, sodass unter Umständen die Gefahr eines akuten oder chronischen Alkoholabusus besteht (30–35).

Andere Kritiker weisen auf methodische Fehler in den Studien hin. Sie stellen fest, dass die behaupteten Schutzwirkungen vor allem auf Beobachtungsstudien basieren; diese sind jedoch nicht in der Lage, Kausalitätsbeweise zu erbringen. Ausserdem wurde bei der Interpretation der Ergebnisse von Beobachtungsstudien unter Umständen der Einfluss der oben genannten Confounder nicht in ausreichendem Masse berücksichtigt. Die günstige Wirkung von Alkohol wurde möglicherweise überschätzt, weil bei Personen mit und ohne Alkoholkonsum (34) sowie bei Wein- und Biertrinkern jeweils unterschiedliche Confounder eine Rolle spielen könnten (36–37).

Der Einfluss möglicher schädlicher Effekte war Gegenstand zahlreicher Studien, die in einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse evaluiert wurden. Diese umfasste 156 Studien mit einer Probanden-Gesamtzahl von fast 120 000 (38). Corrao et al. ermittelten das relative Risiko (RR) von 15 unterschiedlichen alkoholassoziierten Krankheiten. Obwohl der Alkoholkonsum maximal 25 g/Tag betrug, fanden sich signifikant erhöhte relative Risiken für oropharyngeale, laryngeale und ösophageale Malignome (RR 1,86–1,39)

Kardiovaskuläres Risiko und Ernährung

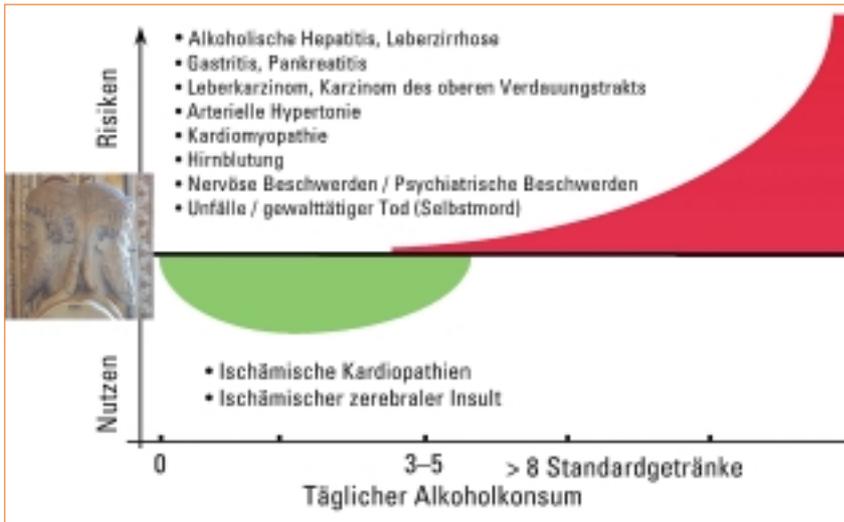


Abbildung 2: Risiken und Nutzen des Alkoholkonsums in Abhängigkeit von der konsumierten Alkoholmenge.

sowie für nicht-tumorale Erkrankungen wie Leberzirrhose, chronische Pankreatitis und arterielle Hypertonie (RR jeweils 2,9, 1,34 bzw. 1,43). Weniger deutlich waren dagegen die Zusammenhänge zwischen Alkoholkonsum und malignen Kolon-, Rektum-, Leber- und Mammakarzinomen. Erwartungsgemäss besteht ferner eine inverse Korrelation zwischen Alkoholkonsum und dem Risiko für Koronarerkrankungen (RR= 0,81; 95% CI: 0,79–0,83) sowie für ischämische Schlaganfälle (RR= 0,90; 95% CI: 0,75–1,07). Angesichts der Heterogenität der Daten, die aus unterschiedlichen Studien stammen, müssen die Ergebnisse dieser Metaanalyse differenziert betrachtet werden. Dennoch erscheinen sie plausibel, da eine ein-

deutige Korrelation zwischen einem erhöhten Risiko und der konsumierten Alkoholmenge besteht; ein Plateau, unterhalb dessen ein Nullrisiko für schädliche Effekte besteht, ist nicht erkennbar.

Bei Alkoholkonsum und Hypertonierisiko wird angenommen, dass der Blutdruck pro 10 g konsumierten Alkohols um 1 mmHg ansteigt (39). Dagegen zeigen die Ergebnisse der kürzlich publizierten US-Studie «Health Professionals Follow-up Study» (40) mit 11 711 männlichen Hypertonikern im Alter von 40 bis 75 Jahren im Verlaufe eines 16-jährigen Follow-up eine Korrelation zwischen mässigem Alkoholkonsum und einer relevanten Senkung des Infarkttrisikos (-14%), ein Effekt, der vergleichbar ist mit

demjenigen bei Nicht-Hypertonikern. Zu ähnlichen Resultaten kamen fünf andere Studien (41–45), sodass die Autoren abschliessend feststellen: «In dieser Population männlicher Hypertoniker mit massvollen Trinkgewohnheiten ohne Abusus gab es keinen Anlass, das Konsumverhalten zu ändern». Puddey und Beilin (39) waren ihrerseits der Ansicht, dass ein Tageskonsum, der 10 bis 20 g Alkohol übersteigt, bei Hypertonikern unvernünftig sei.

Alkohol zeigt also ein Janusgesicht (Abbildung 2). Wie Paracelsus bereits in anderem Zusammenhang formuliert, könnte auch hier die Aussage lauten: «Alles ist Gift, nichts ist ohne Gift. Nur die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist». Im Übrigen ist es sinnvoller, Alkohol nicht zu verbieten und auch nicht stillschweigend über dessen Konsum hinwegzusehen, sondern das Thema im ärztlichen Gespräch anzusprechen und Konsumgewohnheiten, den eventuellen Nutzen eines moderaten Alkoholkonsums sowie die Schäden durch einen übermässigen Alkoholkonsum mit dem Patienten zu erörtern (46).

Nach den Empfehlungen der WHO, des National Institute of Alcohol Abuse (NIAA) sowie der Schweizerischen Fachstelle für Alkohol- und andere Drogenprobleme liegt in folgenden Fällen ein riskantes Alkohol-Trinkverhalten vor: Bei einem Konsum von mindestens 14 Standardgetränken (Ethanolgehalt: 10 g) pro Woche bei Männern; bei Frauen und Männern über 65 Jahren liegt die Grenze bei wöchentlich sieben Standardgeträn-

Tabelle 2: Vergleich des Koronarrisikos bei Konsum unterschiedlicher alkoholischer Getränke (n = 10 prospektive Studien. Nach K. Svärdsudd [10])

Autoren	Relatives Risiko bei Konsum unterschiedlicher alkoholischer Getränke			Zahl der Probanden	Follow-up
	Wein	Bier	Spirituosen		
Yano, 1977	0,71	0,57*	0,71	7591	6 Jahre
Kozarevic, 1980	0,7	0,6	0,8	11221	6 Jahre
Kagan, 1981	0,71	0,57	0,71*	7304	6 Jahre
Salonen, 1983		0,8	0,3*	4063	12 Jahre
Friedman, 1983	0,25*	0,49	0,66	2106	24 Jahre
Stampfer, 1988	0,4*	1,0	0,7	87526	4 Jahre
Rimm, 1991	0,98	0,8	0,55*	44059	2 Jahre
Klatsky, 1993	0,5*	0,7*	0,6*	120170	7 Jahre
Gronbeck, 1995	0,44*	0,72*	1,35	72171	12 Jahre
Renaud, 1999	0,55*	0,88		36250	16 Jahre

*Statistische Signifikanz: p < 0,05

ken. Ein riskantes Trinkverhalten besteht ferner bei gelegentlichem Konsum von mindestens fünf Standardgetränken bei Männern beziehungsweise von mindestens vier Standardgetränken bei Frauen und Männern über 65 Jahren (47–48).

Fazit

Mehr als 60 prospektive Studien weisen darauf hin, dass ein moderater Alkoholkonsum (1–2 Standardgetränke pro Tag) mit einer Senkung des kardiovaskulären Risikos um zirka 20 bis 40 Prozent assoziiert ist. Obwohl dieser kardioprotektive Effekt plausibel erscheint, ist die Beweislage nicht ausreichend, um den Konsum von Alkohol und insbesondere von Wein in die offiziellen Empfehlungen zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen zu integrieren. Angesichts der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage erscheint es andererseits nicht gerechtfertigt, von einem geringen oder mässigen Konsum von Alkohol abzuraten, sofern keine anerkannten Kontraindikationen für Alkohol vorliegen. ■

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Roger Darioli
 Polyclinique Médicale Universitaire et Service
 d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme
 du CHUV
 Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne
 E-Mail: roger.darioli@hospvd.ch

Literatur:

1. Pezard C. Tout savoir sur les vertus du vin. Ed. Favre SA Lausanne. 2000.
2. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention. *J Clin Lab Annal* 1997; 11: 287–313.
3. St Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* 1979; 1 (8124): 1017–20.
4. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992;339: 1523–26.
5. Strandberg AY, Strandberg TE, Salomaa VV, Pitkala K, Miettinen TA. Alcohol consumption, 29-y total mortality, and quality of life in men in old age. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1366–71.
6. Shaper AG, Wannamethee SG. Alcohol intake and mortality in middle aged men with diagnosed coronary heart disease. *Heart* 2000; 83: 394–9.
7. Fillmore KM, Kerr WC, Stockwell T, et al. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies. *Add Res and Therapy* 2006; 14: 101–33.
8. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ* 1996; 23: 731–6.
9. T. J. Cleophas. Wine, beer and spirits and the

risk of myocardial infarction: a systematic review. *Biomed Pharmacother* 1999 ; 53: 417–23.

10. Svardssudd K. Moderate alcohol consumption and cardiovascular disease: is there evidence for a preventive effect? *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22 (Suppl): 307S–314S.
11. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000 Oct; 95 (10): 1505–23.
12. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002; 105: 2836–44.
13. Marmot MG, Rose G, Shipley MJ. Alcohol and mortality: a U-shaped curve. *Lancet* 1981; 1 (8220): 580–83.
14. Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *JAMA* 2001; 285: 1971–77.
15. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, Djousse L, Ellison RC, Vasan RS, Levy D. Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2002; 136: 181–91.
16. Bryson CL, Mukamal KJ, Mittleman MA, et al. The association of alcohol consumption and incident heart failure. *The Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 305–11.
17. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi et al. Alcohol Dosing and Total Mortality in Men and Women: An Updated Meta-analysis of 34 Prospective Studies. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2437–2445.
18. Knoop KTB, de Groot L, Kromhout D et al. Mediterranean Diet, Lifestyle Factors, and 10-Year Mortality in Elderly European Men and Women. The HALE Project. *JAMA* 2004; 292: 1433–1439.
19. McElduff P, Dobson AJ. How much alcohol and how often? Population based case-control study of alcohol consumption and risk of a major coronary event. *BMJ* 1997; 314: 1159–64.
20. Murray RP, Connett JE, Tyas SL, Bond R, Ekuma O, Silversides CK, Barnes GE. Alcohol volume, drinking pattern, and cardiovascular disease morbidity and mortality: is there a U-shaped function? *Am J Epidemiol* 2002; 155: 242–8.
21. Hill JA. In vino veritas: alcohol and heart disease. *Am J Med Sci* 2005; 329: 124–35.
22. Rimm EB, Williams P, Fasher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and hemostatic factors. *BMJ* 1999; 319: 1523–28.
23. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine as a biological fluid : history, production, and role in disease prevention. *J Clin Lab Annal* 1997; 11: 287–313.
24. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993; 342: 454–57.
25. Nigdikar SV, Williams NR, Griffin BA, Howard AN. Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in vivo. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 258–65.
26. Zang QH, Das K, Siddiqui S, Myers AK. Effects of acute, moderate ethanol consumption on human platelet aggregation in platelet-rich plasma and whole blood. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 528–34.
27. Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation* 2006; 113: 1708–24.
28. Baur JA, Sinclair D. Therapeutic potential of

resveratrol: the in vivo experience. *Nature Rev* 2006; 5: 493–506.

29. Grønbaek M. Wine, alcohol and cardiovascular risk: open issue. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 2041–42.
30. Room R, Babor T, Rehm J. Alcohol and public health. *Lancet* 2005; 365: 519–30.
31. Macdonald S, Cherpitel CJ, Borges G, et al. The criteria for causation of alcohol in violent injuries based on emergency room data from six countries. *Addict Behav* 2005; 30:103–13.
32. Jeanrenaud C, Priez F, Pellegrini S, Chevrou-Séverac H, Vitale S. Le coût social de l'abus d'alcool en Suisse. Neuchâtel: Institut de recherches économiques et régionales (IRER); 2003.
33. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW Jr, Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997; 337: 1705–14.
34. Pearson TA. Alcohol and Heart Disease. *Circulation* 1996; 94: 3023–3025.
35. Daepfen JB, Anex F, Darioli R et al. Binge drinking in 19 year old men. *Swiss Med Wkly* 2005;135: 179–83.
36. Naimi TS, Brown DW, Brewer RD et al. Cardiovascular risk factors and confounders among nondrinking and moderate-drinking U.S. adults. *Am J Prev Med* 2005; 28: 369–73.
37. Johansen D, Friis K, Skovenborg E, Groenbaek M, Food buying habits of people who buy wine or beer: cross sectional study. *BMJ* 2006; 332 (7540): 519–22.
38. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004; 38: 613–19.
39. Puddey IB, Beilin LJ. Alcohol is bad for blood pressure. *Clin & Exper Pharmacol and Physiol* 2006; 33: 847–52.
40. Beulens JWJ, Rimm EB, Ascherio A, et al. Alcohol Consumption and Risk for Coronary Heart Disease among Men with Hypertension. *Ann Intern Med* 2007; 146: 10–19.
41. Malinski MK, Sesso HD, Lopez-Jimenez F, Buring JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and cardiovascular disease mortality in hypertensive men. *Arch Intern Med* 2004; 164: 623–8.
42. Palmer AJ, Fletcher AE, Bulpitt CJ et al. Alcohol intake and cardiovascular mortality in hypertensive patients: report from the Department of Health Hypertension Care Computing Project. *J Hypertens* 1995; 13: 957–64.
43. Renaud SC, Guéguen R, Conard P et al. Moderate wine drinkers have lower hypertension-related mortality: a prospective cohort study in French men. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 621–25.
44. Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Fujishima M. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Stroke* 1995; 26: 368–72.
45. Reims HM, Kjeldsen SE, Brady WE, et al. Alcohol consumption and cardiovascular risk in hypertensives with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 381–9.
46. Goldberg IJ, Mosca L, Piano MR, Fisher EA; Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association. AHA Science Advisory: 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* 2001; 103: 472–75.
47. Reid; Fiellin DA, O'Connor PG. Hazardous and harmful Alcohol Consumption in Primary Care. *Arch Intern Med* 1999;159:1681–1689.