

Moderater Alkoholkonsum und gesundheitlicher Benefit

CHRISTINE BROSTEAUX, ROGER DARIOLI



Schon in ältesten Zeiten hatte der Alkohol dank seiner medizinischen Eigenschaften einen gebührenden Platz in der Pharmakopöe. Von der Medikamentenentwicklung verdrängt, hat der Alkohol in der modernen Medizin nur noch einen negativen Stellenwert als Verursacher von Krankheiten. Seit einigen Jahren findet jedoch auf wissenschaftlicher Ebene eine Umkehr statt. In zahlreichen prospektiven Kohortenstudien wurde ein J-Kurven-Effekt zwischen Langlebigkeit, Herz-Kreislauf-



Krankheiten, Diabetes und Alkoholkonsum aufgezeigt, aus dem hervorgeht, dass ein leichter bis moderater Alkoholkonsum – im Vergleich zu völliger Abstinenz oder übermässigem Genuss – durchaus präventive schützende Wirkungen entfaltet.

Geschichtlicher Rückblick

Der Genuss gegorener Getränke in Form von Trauben- und Apfelsaft reicht bis ins Neolithikum zurück, als der Mensch in vorgeschichtlicher Zeit den Keimungs- und Gärungsprozess entdeckte. Archäologische Funde belegen die Kenntnis und den Konsum von Getränken aus gegorenem Weizen. Bereits in der Antike wurde der Wein in der Pharmakopöe erwähnt. Zu den ältesten Hinweisen auf die medizinischen Eigenschaften des Weins (ca. 3000 v. Chr.) gehört die ärztliche Empfehlung, Schmerzen und Trauer mit Wein zu besänftigen. Zudem sah man im Wein einen Schutz gegen Infektionsgefahren in Gebieten, wo kein sauberes Wasser zur Verfügung stand. Auch diente der Wein zum Auswaschen und Säubern von Wunden vor dem Anlegen eines Verbands. Hippokrates beschrieb die therapeutische Ambivalenz des Weines sehr treffend: «Die Dinge werden erst zu Heilmitteln, wenn sie im rechten Augenblick zur Anwendung kommen: Wird der Wein im richtigen Moment verabreicht, ist er Medizin; gibt man ihn dem Kranken aber

zum falschen Zeitpunkt, sodass er Raserei oder Delirium verursacht, so ist er kein Heilmittel mehr, sondern wird zur Krankheit.»

Im 12. Jahrhundert propagiert die Medizinschule von Salerno die therapeutischen Vorzüge des Weins, denn «der reine Wein stärkt das Gehirn, erfreut den Magen, beseitigt üble Körperflüssigkeiten und erleichtert überfrachtete Eingeweide». Gleichwohl rät die Salerner Schule: «Trinkt wenig, doch solls ein guter Wein sein. Guter Wein ist Medizin, schlechter Wein dagegen Gift.» In der Renaissance erfanden die Apotheker neue Formulierungen, die entscheidende Fortschritte bei der Zubereitung von Medizinalweinen brachten. Drei Jahrhunderte lang standen Medizinalweine hoch im Kurs, Mitte des 20. Jahrhunderts wurden sie schliesslich unter dem Einfluss moderner Medizin aufgegeben (1).

In unserer heutigen Gesellschaft hat der Alkohol einen wichtigen Stellenwert: Kein anderes Konsumgut wird so geschätzt, hat einen solchen Status und ist in unserem sozialen, kulturellen und gas-

tronomischen Leben so verankert. Schon allein aus diesem Grund sollen seine möglichen positiven Auswirkungen auf die Gesundheit hier näher untersucht werden.

Alkohol und Langlebigkeit

Jahrelang ist die Gesamtmortalität als globales Mass für die gesundheitlichen Auswirkungen des Alkoholkonsums untersucht worden. 1926 berichtete Perl (2), dass starke Trinker das höchste Mortalitätsrisiko aufweisen, während Trinker mit leichtem bis mässigem Alkoholkonsum ein geringeres Risiko haben als Abstinenzler. Diese Beobachtung zeigt erstmals eindeutig einen J-förmigen Kurvenverlauf, bei der Mortalität und Alkoholkonsum korreliert. Das wissenschaftliche Interesse an diesem Phänomen erfuhr im Lauf der letzten drei Jahrzehnte einen veritablen Aufschwung durch die Veröffentlichung zahlreicher epidemiologischer Studien zum Prinzip des J-förmigen Kurvenverlaufs. Diese J-förmige Kurve belegt den Dosis-Wirkungs-Effekt – also den Zusammenhang zwischen

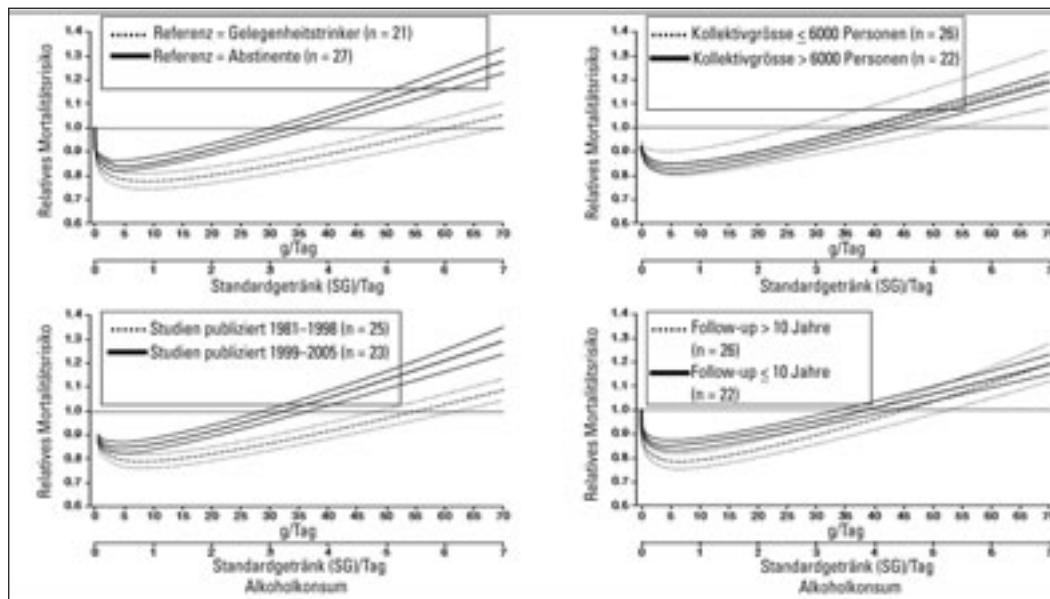


Abbildung 1: Relatives Gesamt mortalitätsrisiko in Abhängigkeit von Referenzgruppen, Kollektivgrösse, Publikationsdaten oder des Follow-ups.

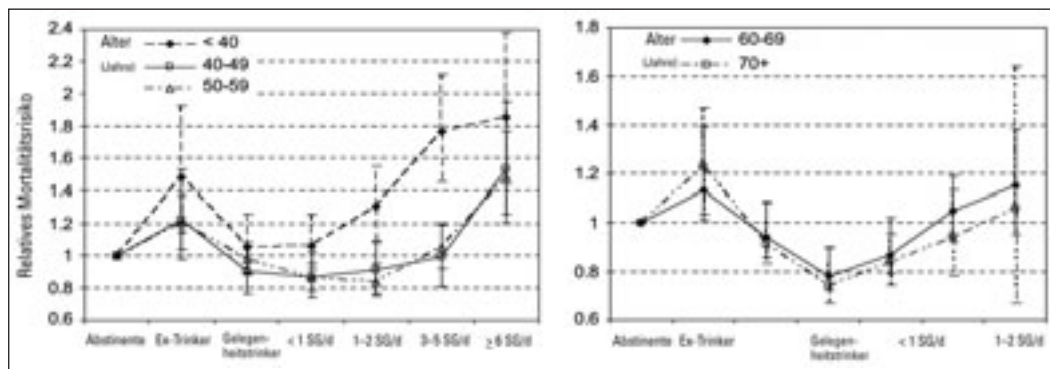


Abbildung 2: Relatives Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit von Trinkgewohnheiten und Alter (Beobachtungen aus der Kayser Permanente Study (4) (n = 127 212 Personen, mittlere Follow-up-Dauer = 21 Jahre)

Schutzwirkung beziehungsweise Schädlichkeit des Alkohols im Hinblick auf die Langlebigkeit in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis. In der neuesten Metaanalyse zur Interaktion zwischen Alkoholkonsum und Gesamt mortalität haben Di Castelnuovo et al. (3) 34 prospektive Kohortenstudien untersucht, die zwischen 1981 und 2005 veröffentlicht worden waren. Insgesamt umfasst das untersuchte Kollektiv 1 015 835 Männer und Frauen in den USA, in Europa, Australien, China und Japan. Unabhängig von dem verwendeten Modell zur Berichtigung eventueller Störgrössen (confounding factors) ergab sich, dass ein leichter Alkoholkonsum (ca. 1–2 Standardgetränke [SG] pro Tag bei Frauen bzw. 2–4 SG pro

Tag bei Männern) invers mit der Mortalitätsrate korreliert (Abbildung 1 und Tabelle 1). Diese Daten weisen darauf hin, dass die maximale Schutzwirkung bei einer täglichen Dosis von etwa 6 g Alkohol liegt; bei einem Konsum von bis zu 30 g/Tag sind dagegen keine protektiven Effekte mehr zu erwarten. Gemäss der Kayser Permanente Study (4) lassen sich im Übrigen bei Altersgruppen unter 40 Jahren keine Schutzwirkungen beobachten (Abbildung 2).

Alkohol und Schutz gegen Herz-Kreislauf-Krankheiten

Die erste wissenschaftliche Beschreibung protektiver Wirkungen bei Herz-Kreislauf-Krankheiten verdanken wir dem engli-

schon Arzt Heberden, der 1786 beobachtete, dass der Wein die Schmerzen seiner Angina-pectoris-Patienten linderte (5). Die eigentliche wissenschaftliche Erforschung der Schutzwirkung des Alkohols bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen begann jedoch erst mit der 1979 veröffentlichten Studie von St-Léger. Diese in 18 Ländern durchgeführte, gross angelegte epidemiologische Studie zeigte eine inverse Korrelation zwischen der Mortalität durch ischämische Kardiomyopathien und dem Alkoholkonsum (6). Weitere epidemiologische Studien folgten, doch verdankt man vor allem der Studie von Renaud und de Lorge- ril (1992) und ihrer Beschreibung des «French paradox» das wachsende Interesse an der kardiovaskulären Schutzwirkung des Alkohols, insbesondere des Weins (7). Ihre Untersuchung zeigte, dass die altersgemäss standardisierte kardiale Mortalität in Frankreich niedriger ist als

in den anderen Ländern, obwohl die Ernährung reich an tierischen Fetten ist. Die Autoren erklärten dieses Paradoxon mit dem regelmässigen Weinkonsum, was auch aus der statistischen Korrelation für diesen Parameter in den 18 beteiligten Ländern hervorgeht ($r = 0,87, p < 0,001$). Ausser diesen geografisch gross angelegten Studien wurden seither mehr als 60 prospektive Kohortenstudien publiziert, die alle (mit wenigen Ausnahmen [8–9]) die Existenz einer inversen Korrelation zwischen mässigem Alkoholkonsum und dem kardiovaskulären Risiko nachgewiesen haben (10–12). Demnach scheint es beispielsweise, dass die Einnahme von 1 bis 2 Standardgetränken (SG) mit 10 bis 20 g Ethanol – im Vergleich zur Alkohol-

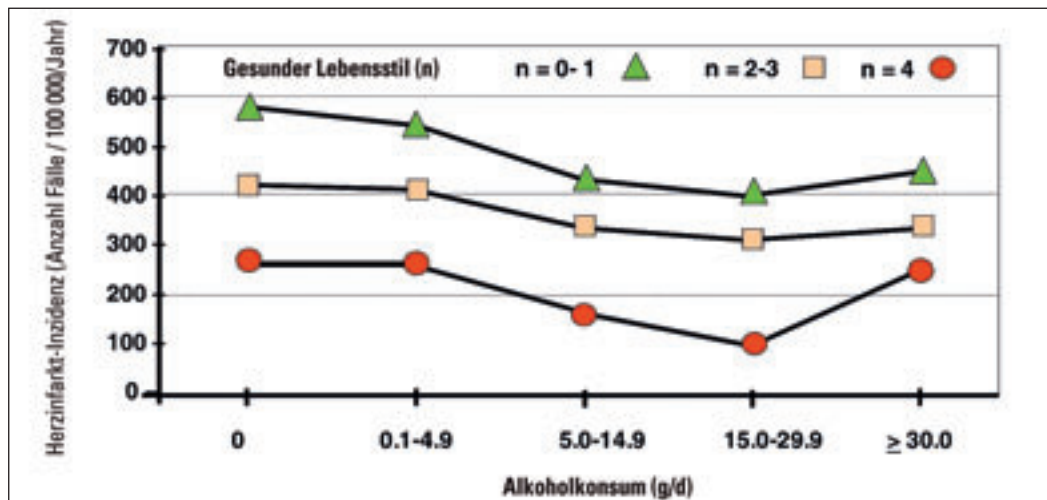


Abbildung 3: Myokardinfarktinzidenz in Abhängigkeit vom Alter und gesundem Lebensstil bei Teilnehmern der Health Professionals Follow-up Studie (17). (n = 8867 Männer im Alter von 40 bis 75 Jahren; mittleres Follow-up = 16 Jahre; gesunder Lebensstil: Nichtraucher, ausgewogene Ernährung, regelmässige Bewegung, BMI < 25 kg/m²)

abstinz beziehungsweise zu einem hohen Alkoholkonsum – mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos korreliert, die zwischen 10 bis 70 Prozent schwankt. Zudem ist mässiger Alkoholkonsum ebenfalls mit einem um 17 bis 53 Prozent geringeren Herzinsuffizienz-Risiko assoziiert (13–15).

In ihrer Metaanalyse mit 28 qualitativ hervorragenden Kohortenstudien können Corrao et al. (16) einen J-förmigen Kurvenverlauf mit einer maximalen Reduktion des relativen Risikos (RR) für Koronareignisse um 0,80 (95%-KI = 0,78–0,83) nachweisen, die mit einem Alkoholkonsum von 25 g pro Tag assoziiert ist. Dieser «Schutz»-Effekt zeigt sich bis zu einem maximalen Alkoholkonsum von 72 g pro Tag (RR = 0,96; 95%-KI = 0,92–1,0). Geht man davon aus, dass der Schutzeffekt des Alkohols möglicherweise überschätzt wird und die Ergebnisse der Probanden einem – im Vergleich zur Kontrollgruppe – gesünderen Lebensstil bei leichtem bis mässigem Alkoholkonsum zuzuschreiben sind, so zeigen die Resultate der Health Professionals Follow-up Studie (17), dass dieser Nutzen eines mässigen Alkoholkonsums auch bei Männern beobachtet werden kann, die sich eine in jeder Beziehung gesunde Lebensweise angewöhnt haben (Abbildung 3).

Die Hypothese, dass mässiger Wein- und insbesondere Rotweinkonsum einen bes-

seren kardiovaskulären Schutz bietet als andere alkoholische Getränke, wurde in mehr als 80 Studien untersucht, die allerdings zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen. Der zusätzliche gesundheitliche Nutzen des Weins wird polyphenolischen Inhaltsstoffen wie Resveratrol zugeschrieben, die antioxidative, antiischämische und antiatherothrombotische Eigenschaften besitzen (18–21). Die auf Fallkontroll- und prospektiven Studien basierende Metaanalyse von Di Castelnuovo et al. (22) brachte folgende Ergebnisse: Im Vergleich zur Abstinenz lässt sich die protektive Wirkung von 2 bis 3 SG Wein pro Tag auf 32 Prozent beziffern (95%-KI = 23–41%). Beim Bier verringert sich dieser Effekt dagegen und liegt bei 22 Prozent (95%-KI = 14–30%). Trotz dieser ermutigenden Ergebnisse und der Hoffnungen der Weintrinker sind die verfügbaren wissenschaftlichen Daten nicht ausreichend, um den Weinkonsum zu propagieren (23–24). Zudem sollten bei weiteren Untersuchungen – neben der Menge und Art des eingenommenen Alkohols – auch die Trinkgewohnheiten angesichts ihrer Bedeutung berücksichtigt werden. Zahlreiche gesicherte Wirkmechanismen erklären inzwischen die kardioprotektiven Wirkungen des Alkohols (25–26). Der evidente gesundheitliche Nutzen des Alkoholkonsums beruht bis anhin jedoch allein auf Beobach-

tungsstudien, die zwar gewisse Assoziationen, aber nicht den Beweis eines kausalen Zusammenhangs erlauben.

Alkohol und zerebrovaskulärer Schutz

Der Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und dem Risiko eines (ischämischen) Schlaganfalls war Gegenstand zahlreicher Beobachtungsstudien. Die Resultate waren allerdings weniger überzeugend als jene, die für das kardiovaskuläre Risiko gewonnen worden waren (27). Gemäss einer Metaanalyse

von Reynolds et al. (28), deren Ergebnisse auf der Auswertung von 35 Beobachtungsstudien basieren, zeigt das Schlaganfallrisiko einen J-förmigen Kurvenverlauf. Das geringste Risiko (-28%, 95%-KI = 0,57–0,91) wird bei einem Alkoholkonsum von 12 bis 24 g pro Tag beobachtet, das Risiko steigt mit zunehmender Alkoholmenge und ist bei einer Zufuhr von täglich 60 g und mehr am höchsten (Tabelle 1). Was das Risiko akuter Hirnblutungen (hämorrhagischer Schlaganfall) betrifft, so scheint ein möglicher nicht signifikanter protektiver Effekt (-21%, 95%-KI = 0,77–1,25) höchstens bei mässigen Trinkern (< 12 g pro Tag) aufzutreten. Verschiedene neuere Studien können jedoch keinerlei signifikante Schutzeffekte im Zusammenhang mit einem mässigen bis moderaten Alkoholkonsum bestätigen (29–31).

Alkohol und Schutz gegen Diabetes

Aufgrund seines hohen Kalorienwerts könnte man annehmen, dass Alkohol zu den Risikofaktoren des Typ-2-Diabetes gehört. In den letzten Jahren ist jedoch ein neues Paradoxon aufgetaucht, nämlich die Existenz eines J-förmigen Kurvenverlaufs für den Zusammenhang zwischen dem Typ-2-Diabetes-Risiko und dem Alkoholkonsum (32). Die erste und bis anhin einzige Metaanalyse aus dem

Tabelle 1: Maximaler Schutzeffekt und Umkehrpunkt in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum gemäss den Gruppencharakteristika

Gruppencharakteristika	Anzahl (n)	Todesfälle	Maximaler Schutz		Umkehrpunkt g/Tag
			% (99%-KI)	g/Tag	
Total	1 015 835	94 533	19 (17–20)	6	42
Frauen	285 490	13 448	18 (13–22)	5	18
Männer	622 692	73 493	17 (15–19)	6	38
Anpassung					
• keine	107 653	7 592	36 (21–40)	10	68
• Alter und Sozialstatus	414 680	29 560	18 (15–21)	6	46
• Sozialstatus und Ernährungsgewohnheiten	126 712	7 916	18 (12–24)	6	30
Referenzgruppe					
• mässige und/oder					
Ex-Trinker	247 194	23 937	23 (20–26)	8	52
• Abstinente	660 998	63 004	16 (14–18)	5	30

Tabelle 2: Relatives Risiko (95%-KI) für zerebrovaskuläre Ereignisse nach Alkoholkonsum, Geschlecht und Studientyp (28)

Charakteristika	Anzahl Studien	Alkoholkonsum g/Tag				Statistische Signifikanz (p)
		< 12	12–24	25–60	> 60	
Total	35	0,83 (0,75–0,91)	0,91 (0,78–1,06)	1,10 (0,97–1,24)	1,64 (1,39–1,93)	0,002
Schlaganfälle						
ischämisch	15	0,80 (0,67–0,96)	0,72 (0,57–0,91)	0,96 (0,79–1,18)	1,69 (1,34–2,15)	0,004
hämorrhagisch	12	0,79 (0,60–1,05)	0,98 (0,77–1,25)	1,19 (0,80–1,79)	2,18 (1,48–3,20)	0,17
Geschlecht						
Männer	27	0,89 (0,79–1,01)	0,94 (0,84–1,05)	1,08 (0,96–1,21)	1,76 (1,57–1,98)	0,001
Frauen	16	0,66 (0,61–0,71)	0,79 (0,56–1,11)	0,80 (0,49–1,30)	4,29 (1,30–14,14)	0,001
Studientyp						
Kohorte	19	0,82 (0,73–0,92)	0,94 (0,84–1,05)	1,06 (0,90–1,23)	1,63 (1,49–1,79)	0,02
Fallkontroll	16	0,80 (0,67–0,97)	0,65 (0,44–0,96)	1,12 (0,92–1,37)	1,98 (1,35–2,92)	0,03

Jahr 2005 (33), die auf 15 zwischen 1999 und 2004 publizierten prospektiven Kohortenstudien mit einem Gesamtkollektiv von 369 862 Probanden und einer durchschnittlichen Laufzeit von zwölf Jahren basiert, zeigte, dass der maximale Schutzeffekt bei einem täglichen Alkoholkonsum von 12 bis 24 g (RR = 0,69, 95%-KI = 0,58–0,81) erreicht wird, und zwar sowohl bei Frauen wie bei Männern, unabhängig vom jeweiligen Body-Mass-Index (BMI). Darüber hinaus zeigt eine kürzlich erschienene Metaanalyse (34), dass der tägliche Konsum von weniger als 20 g Alkohol bei Frauen beziehungsweise weniger als 40 g bei Männern das Risiko eines metabolischen Syndroms signifi-

kant verringert – bei Frauen um 25 Prozent und bei Männern um 16 Prozent. Obwohl sie noch nicht ausreichend geklärt sind, scheinen sich die für diese protektiven Wirkungen verantwortlichen Mechanismen vor allem auf den positiven Einfluss des Alkohols auf die Entzündungsmarker, die Abnahme der Insulinresistenz, die Verbesserung der Endothelialdysfunktion sowie die geringere Tendenz zur Gewichtszunahme und vor allem auf die Zunahme des Adiponektins zurückführen zu lassen (35).

Weitere Schutzeffekte des Alkohols

Diverse Studien belegen eine Risikoreduktion für die Alzheimer-Krankheit und

die senile Demenz um bis zu 85 Prozent bei älteren Menschen mit mässigem Alkoholkonsum im Vergleich zu Abstinenzlern (36–39). Zwar sind diese Ergebnisse bestechend, doch stammen sie aus Beobachtungsstudien, die der gleichen methodologischen Beschränkung unterliegen, wie oben beschrieben. Protektive Effekte eines moderaten Alkoholkonsums wurden auch im Zusammenhang mit dem grippeähnlichen Syndrom, der Claudicatio intermittens, dem Hypernephrom, den Non-Hodgkin-Lymphomen sowie der chronischen Polyarthrits berichtet (40–44). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass dieser knappe Überblick – trotz der methodologischen Beschränkungen des vorhandenen Datenmaterials – eine Reihe von Argumenten ins Feld führt, die gewisse protektive Wirkungen im Zusammenhang mit einem leichten bis moderaten Alkoholkonsum als höchst plausibel erscheinen lassen, sofern es sich nicht um

Personen handelt, für die Alkoholkonsum ein gesundheitliches Risiko darstellt. Angesichts des Stellenwerts, den der Alkoholkonsum in unserer Gesellschaft hat, sind zweifellos weitere Forschungsarbeiten erforderlich, um die Mechanismen und das Ausmass des gesundheitlichen Nutzens alkoholischer Getränke – insbesondere von Wein – besser zu verstehen.

Korrespondenzadresse:

Prof. hon. Dr. med. Roger Darioli
Affilié Dr. med. Christine Brosteaux
Assistante de recherche
Policlinique médicale universitaire
44, Rue du Bugnon, 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. Pearl R. Alcohol and longevity. New York: Knopf; 1926.
3. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, 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.
4. Klatsky AL, Udaltsova N. Alcohol drinking and total mortality risk. *Ann Epidemiol* 2007; 17: S63–S67.
5. 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.
6. St-Léger AS, Cochrane AI, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular référence to the consumption of wine. *Lancet* 1979 (i): 1017–1019.
7. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339: 1523–1526.
8. 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: 1366–1371.
9. Shaper AG, Wannamethee SG. Alcohol intake and mortality in middle aged men with diagnosed coronary heart disease. *Heart.* 2000; 83: 394–399.
10. 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: 731–736.
11. Cleophas TJ. Wine, beer and spirits and the risk of myocardial infarction: a systematic review. *Biomed Pharmacother.* 1999; 53: 417–423.
12. Svardsudd K. Moderate alcohol consumption and cardiovascular disease: is there evidence for a preventive effect? *Alcohol Clin Exp Res.* 1998; 22 (Suppl): 307S–314S.
13. Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *JAMA* 2001; 285: 1971–1977.
14. 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: 181–191.
15. Djousse L, Gaziano JM. Alcohol consumption and heart failure in hypertensive US male physicians. *Am J Cardiol* 2008; 102: 593–597.
16. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction.* 2000; 95: 1505–1523.
17. Mukamal KJ, Chiuve SE, Rimm E. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy lifestyles. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2145–2150.
18. Burns J, Crozier A, Lean ME. Alcohol consumption and mortality: is wine different from other alcoholic beverages? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 249–258.
19. Vidavalur R, Otani H, Singal PK, Maulik N. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11: 217–225.
20. Lindberg M, Amsterdam EA. Alcohol, wine, and cardiovascular health. *Clin. Cardiol.* 2008; 31: 347–351.
21. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from the concepts to protective signalling molecules. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1683–1693.
22. 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: 2836–2844.
23. Di Castelnuovo A, Costanza S, Donati MS et al. Alcohol consumption and cardiovascular risk: An epidemiological perspective. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 17: 561–564.
24. Schroder H, Masabeu A, Marti MJ. Myocardial infarction and alcohol consumption: a population-based case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 609–615.
25. 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: 1523–1528.
26. Hill JA. In vino veritas: alcohol and heart disease. *Am J Med Sci.* 2005; 329: 124–135.
27. Kloner RA, Rezkalla SH. To drink or not to drink? That is the question. *Circulation* 2007; 116: 1306–1317.
28. Reynolds K, Lewis NL, Nolen JD et al. Alcohol Consumption and Risk of Stroke: A Meta-analysis. *JAMA.* 2003; 289: 579–588.
29. Athyros VG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, et al. Association of drinking pattern and alcohol beverage type with the prevalence of metabolic syndrome, diabetes, coronary heart disease, stroke, and peripheral arterial disease in a Mediterranean cohort. *Angiology* 2007; 58: 689–697.
30. Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, et al. Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. *Ann Neurol* 2007; 62: 569–578.
31. Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, et al. Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005; 142: 11–19.
32. Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, Endo G, et al. Daily alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diab Care* 1999; 22: 1432–1437.
33. Koppes LJ, Dekker JM, Hendriks HF, et al. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diab Care* 2005; 28: 719–725.
34. Alkerwi A, Boutsen M, Vaillant Michel, et al. Alcohol consumption and the prevalence of metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies *Atherosclerosis* 2008 Nov 11. [Epub ahead of print].
35. Beulens JW, Rimm E, Fu FB, et al. Alcohol consumption, mediating biomarkers, and risk of type 2 diabetes among middle-aged women. *Diab Care* 2008; 31: 2050–2055.
36. Ganguli M, Vander Bilt J, Saxton JA, et al. Alcohol consumption and cognitive function in late life: A longitudinal community study. *Neurology* 2005; 65: 1210–1217.
37. Stampfer MJ, Kang JH, Chen J et al. Effects of moderate alcohol consumption on cognitive function in women. *New Engl J Med* 2005; 352: 245–253.
38. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* 2003; 289: 1405–1413.
39. Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JC, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet* 2002; 359: 281–286.
40. Stott DJ, Falconer A, Kerr GD, Murray HM, et al. Does low to moderate alcohol intake protect against cognitive decline in older people? *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 2217–2224.
41. Takkouche B, Regueira-Méndez C, García-Closas R, et al. Intake of wine, beer, and spirits and the risk of clinical common cold. *Am J Epidemiol.* 2002; 155: 853–858.
42. Camargo CA, Stampfer MJ, Glynn RJ, et al. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease in US male physicians. *Circulation* 1997; 95: 577–580.
43. Djousse L, Levy D, Murabito JM, et al. Alcohol consumption and risk of intermittent claudicating in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2000; 102: 3092–3097.
44. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 801–810.
45. Morton LM, Zheng T, Holford TR, Holly EA Alcohol consumption and risk of non-Hodgkin lymphoma: A pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 469–476.