

Alkol Tüketimi ve Koroner Kalp Hastalığı

Dr. Seden ÇELİK, Dr. Şevket GÖRGÜLÜ, Dr. Tuna TEZEL

Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Son yıllarda koroner arter hastalığının tedavisindeki gelişmelere rağmen oldukça yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmesi özellikle primer korunmanın ön plana çıkmasına neden olmuştur. Epidemiyolojik çalışmalar, orta derecede düzenli alkol tüketiminin koroner arter hastalığı riskini azalttığını göstermektedir. Bu koruyucu etkinin, günde 1-2 kadeh alkol alımıyla sağlandığı bildirilmiştir. Alkol tüketiminin koroner arter hastalığı riskini azaltıcı etkisi, yüksek oranda HDL-K ve insülin duyarlılığını artırmasına ve fibrinojeni azaltmasına bağlanmıştır. Orta derecede alkol kullanımının kan basıncı üzerine olan etkisi minör olmakla beraber orta derecenin üzerinde alkol tüketimi hipertansiyon açısından açık bir risk oluşturmaktadır. Düşük dozda alkolün faydalı etkilerinin yanı sıra uzun süreli ve yüksek dozda alkol tüketiminin kalbin kontraktıl fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olduğu hatta kardiyomiyopatiye yol açabildiği bilinmektedir. Bu makalede alkol kullanımının koroner arter hastalığı üzerine olan etkileri gözden geçirilmiştir. *Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 634-639*

Anahtar kelimeler: Alkol tüketimi, koroner arter hastalığı

Alkollü içeceklerin tüketimi, çok eski uygarlıklardan günümüze kadar uzanan, toplumların çoğunda görülen ve oldukça sık rastlanan bir alışkanlıktır. Bilinen ilk bira, 8 bin yıl önce Mezopotamyalıların arpayı ekmek yapmak için ilk ıslah etmesiyle yapılmıştır. Bundan 6 bin yıl önce de Sümerlerin Godin tepelerinde bira ve şarap içtiği bilinmektedir. İnsanların yerleşik düzene geçmesiyle alkol üretimi ve tüketimi giderek artmıştır. Son yıllarda hafif ve orta derecede düzenli alkol tüketiminin kardiyovasküler hastalıklar üzerine koruyucu etkisi düşüncesi yaygınlaşmıştır. Doktorlara, özellikle de kardiyologlara bu konunun doğruluk derecesi çok sık olarak sorulmaktadır.

Onsekizinci yüzyılın başından beri alkolün kardiyovasküler sistem üzerine faydalı etkilerinin olduğundan söz edilmekle beraber bilimsel araştırmaların çoğu çok uzun yıllar sonra yapılmıştır. Araştırmaların büyük çoğunluğunun ortak görüşü kardiyovasküler

sistem üzerine hafif-orta derecede alkol tüketiminin faydalı olduğu, fazla tüketiminin ise sağlığı olumsuz etkilediği yönündedir. Gözlemsel ve metabolik çalışmalarda kardiyovasküler yararın günde 1-2 kadeh alkollü içeceklerle görüldüğü belirtilmiştir (1).

Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda şarap tüketimi ile koroner arter hastalığına (KAH) bağlı mortalite arasında güçlü bir ters ilişki olduğu, buna karşılık bira ve diğer içkilerde bunun geçerli olmadığı ileri sürülmüştür (2). Fransız toplumunda kolesterol ve satüre yağlardan zengin beslenmenin yaygın olmasına karşın KAH prevalansında beklenen yüksekliğin olmaması yaygın şarap tüketimine bağlanmış olup, bu durum "Fransız paradoksu" olarak tarif edilmiştir (3).

Kırmızı şarabın etkisi

Özellikle kırmızı şarap in vitro lipoprotein oksidasyonunu önleyen resveratrol ve flavanoid gibi çok sayıda polifenol bileşimler içerir (4). Bu bileşimler trombosit agregasyonunu azaltıcı etkiye neden olurlar (5,6). İn vitro çalışmalarda bu etkinin, aspirine benzer şekilde prostoglandin sentezinin inhibisyonuyla olduğu bildirilmiştir. Blanco ve ark. tarafından aterosklerotik lezyonların patogeneğinde rol aldığı belirtilen nükleer transkripsiyon faktörün (NF-κB), yağdan zengin diyet alan sağlıklı olgularda, kırmızı şarap içimiyle aktivasyonunun önlediği ve bu şekilde yararlı olduğu açıklanmıştır (7).

Her ne kadar şarabın antioksidan ve antitrombositer etkileriyle ilgili birçok in vitro ve in vivo çalışmalar, bira ve diğer alkollü içeceklerden daha fazla yararlı olduğunu bildirirse de tatmin edici ek faydalar tespit edilmemiştir (2,8). Yapılan deneysel çalışmaların tümünde elde edilen ortak görüş, etanolün kardiyoprotektif değişikliklerden sorumlu olduğudur.

Koroner arter hastalığı üzerine etki mekanizmaları

Her bir içkinin ne oranda alkol (etanol) içerdiğini tanımlamak oldukça zordur. Genellikle bir kadeh bira

Alındığı tarih: 26 Mart 2002, revizyon 6 Ağustos 2002
Yazışma adresi: Dr. Seden Çelik, Gardenya 4/1 Kat:2, Da:9
Ataşehir Küçük Bakkalköy, İstanbul 342120
Tlf: (0216) 456 24 26 e-posta: sedencnren@hotmail.com

(350 ml) ortalama 13.2 g, bir kadeh şarap (150 ml) 10.8 g, bir kadeh 80 derecelik distile içki (50ml) 15.1 g etanol içermektedir (9). Ancak tüketilen alkol miktarının daha kolay anlaşılabilmesi için "gram" değeri yerine genellikle "kadeh" tanımı kullanılmaktadır. Çoğu kez herhangi bir içkinin bir kadehinden bahsedilirken 10-15 g etanol içerdiği kabul edilmektedir (8,9). Prospektif çalışmalar erkekler için günde iki kadeh (20-30 g), kadınlar için günde bir kadeh (10-15 g) alkol tüketiminin KAH riskini %30-40 oranında azalttığını tahmin ettirmektedir (8). Ancak bu yıl yayınlanan, 12000 kişinin 21 yıl takip edildiği "Copenhagen City Heart Study" de 10 ayrı risk faktörü incelenmiş olup, orta derecede alkol tüketiminin kadın ve erkeklerde KAH üzerine farklı etkisi olduğu belirtilmiştir (10). Hiç alkol kullanılmaması orta derecede alkol alımıyla karşılaştırıldığında, erkeklerde KAH gelişme relatif riskini 1,2 kat artırırken (%95 güven aralığı: 1,11-1,38) kadınlarda bu riski artırmadığı saptanmıştır (relatif risk 0,99; %95 güven aralığı: 0,81-1,21). Yine aynı çalışmada relatif riskdeki bu farklılığa benzer şekilde, toplumdan bir risk faktörünün ortadan kaldırılmasıyla elde edilen koroner arter hastalığı insidansında azalma yüzdesi, yani topluma yansıyan risk azalması (population attributable risk) erkeklerde %12 bulunurken, kadınlarda orta derecede alkol tüketiminin risk azalmasına katkısı olmadığı gösterilmiştir (10). KAH için yüksek risk bölgesi olarak kabul edilen Kuzey Avrupa şehirlerinden Kopenhag ile sınırlı kalan bu çalışma sadece o topluluk içindeki göreceli riski yansıtmaktadır. Klinik uygulamada Avrupa kıtasının özellikle kuzeyi ve güneyinde yaşayan toplumların KAH gelişimi açısından oldukça değişken mutlak risk faktörlerine sahip olduğu dikkate alınmalıdır (11).

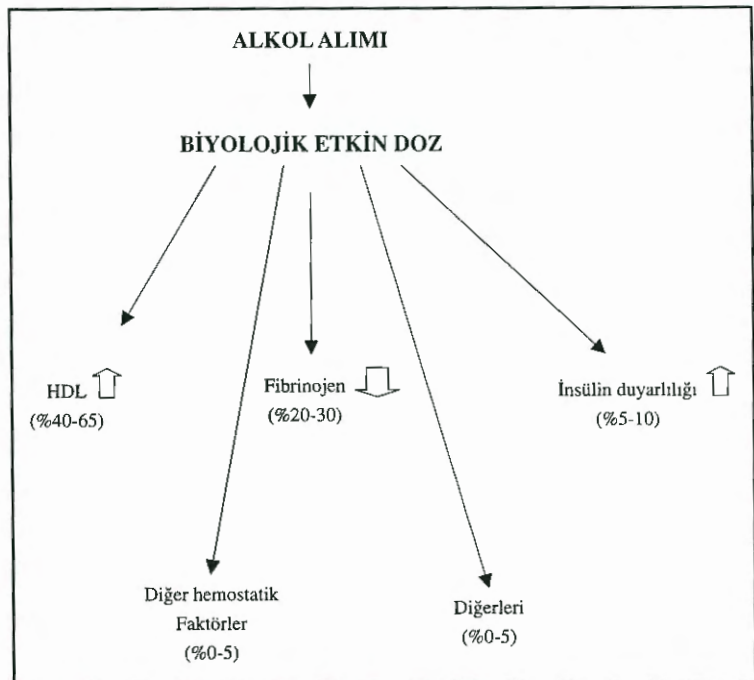
Birçok çalışmada alkol tüketim derecesi ve KAH arasında "U" veya "J" şeklinde bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Günde 2-3 kadeh içki tüketiminin KAH riskini azalttığı ancak daha fazla alkol tüketiminin KAH riski üzerine faydalı etkisi olmadığı ispatlanmıştır (1,12).

Rimm ve ark. tarafından yapılan meta-analizde, alkol tüketiminin KAH riskini

azaltıcı etkisi yüksek oranda HDL-K ve insülin duyarlılığını artırmasına, fibrinojeni azaltmasına bağlanmıştır (13) (Şekil 1). HDL-K'ün koruyucu etkisi anlaşıldığı halde alkolün hangi mekanizmayla HDL-K seviyelerini artırdığı tam açık değildir. Alkolün karaciğer üzerine direkt etki ederek apolipoprotein ve lipoprotein partiküllerinin yapım ve salınımını artırdığı, dolaşımdan HDL-K'ün alınmasını azalttığı, trigliserid lipazı artırdığı ileri sürülmektedir (14).

Kesin kanıtlanmış olmamakla beraber alkol kolesterol ester transfer protein aktivitesini de etkileyebileceği ve HDL-K partiküllerindeki kolesterol esterlerinin daha aterojenik partiküllere transferini azaltabileceği ileri sürülmektedir (15).

Her gün alkol kullanımında, alkol tüketiminin HDL-K üzerine etkisi, 1-2 hafta sonra görülür ve alkol seviyeleri düşünceye kadar değişmeden kalır (1). Başlangıçta alkolün öncelikle HDL-3 partiküllerini artırdığı düşünülürken, yeni çalışmalarda HDL-2 partiküllerini de artırdığı bulunmuştur (16). Rimm ve ark.nın bildirdiği meta-analizde 30g/gün alkol içimi HDL-K'ü 4mg/dl artırırken, KAH riskinde %17 azalma görülmüş, aynı çalışmada apo A-1 düzeyinin 9 mg/dl arttığı tespit edilmiştir. Bazal HDL-K düze-



Şekil 1. Orta derecede alkol tüketiminin koroner arter hastalığında olumlu etkisi HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, KAH: Koroner arter hastalığı

yi düşük olanlarda, alkolün artırıcı etkisinin daha belirgin olduğu saptanmıştır (13). Koroner arter hastalarında trigliserid ve lipoprotein a (Lp(a)) sıklıkla yüksektir. Alkol tüketimi ve Lp(a) arasındaki sınırlı sayıda çalışmada tutarlı bir ilişki gösterilememiştir (17). Günde 30g alkol alımının trigliserid seviyelerinde 5.69 mg/dl artışa neden olduğu ve böylece KAH riskini %1.9 artırdığı bildirilmiştir (13). Ancak HDL-K üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle buradaki minimal risk artışı önemsenmemektedir.

Orta derecede alkol tüketimi fibrinolitik sistem üzerinde 24 saatte normale dönen geçici değişikliklere yol açmaktadır (18). Haftanın 5 veya 6 günü alkol tüketenlerde major koroner olay riskinin haftada 1 gün tüketenlerden daha düşük olması bu şekilde açıklanabilir. Yine aynı şekilde büyük miktarlarda içkiyi haftanın bir veya 2 gününde tüketenlerin, aynı miktarı haftanın 5 veya 6 gününde tüketenlere göre daha az yarar görmesini de izah etmektedir. Ancak hergün alkol alanlarda aynı yararlı etkinin görülmemesi biyolojik mekanizmaların daha kompleks olduğunu, tek başına fibrinolitik değişikliklerle açıklanamayacağını göstermektedir. Bunun yanında sporadik olarak yüksek derecede alkol alımının kardiyovasküler riski ve inme riskini artırdığı saptanmıştır (19).

Yapılan birkaç çalışmada alkolün pıhtılaşma ve trombolitik sistem üzerine etkisi araştırılmış ve trombozu önlemeye yardım eden fibrinolitik proteinlerin birbirleriyle ilişkilerini ve seviyelerini değiştirebildiği saptanmıştır (13). En kanıtlanmış etkisi fibrinojen seviyelerindeki düşüştür ve etanolün kardiyoprotektif etkilerine yardım etmektedir. Orta derecede alkol tüketimiyle KAH üzerine olan faydalı etkilerin %20-30'undan fibrinojen azalmasının sorumlu olduğu gösterilmiştir. Yaklaşık olarak 30g/gün alkol kullanımı, fibrinojeni 0.075g/l (7.5 mg/100 ml) oranında düşürür; bu da KAH riskini %12.5 azaltır (13).

Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (u-PA) fibrin pıhtısını azaltarak trombozu önlerken, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1) bu aktivatörleri inhibe ederek trombozu ilerletir. Iso ve ark. alkol tüketimi ile plazma t-PA ve PAI-1 antijen seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (20). Ridker ve ark. da orta derecede alkol tüketiminin t-PA antijen seviyelerini artırdığını belirtmişlerdir (21).

Alkol tüketiminin insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir. Ancak alkolün KAH riskini azaltıcı etkilerinin sadece %5-10'undan insülin duyarlılığını artırması sorumludur (13).

Alkolün diğer bir potansiyel yararlı etkisinin iskelemlerle uyulan aritmilere engel olması ve konjestif kalp yetersizlikli hastalarda pulmoner arter basıncını düşürmesi olduğu ileri sürülmüştür (22,23).

Hipertansiyon ile etkileşim

Alkol ve kan basıncı arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır. Yoğun alkol alımı (>4 kadeh/gün) hipertansiyon ile ilişkili bulunmakla beraber, orta derecede (30g/gün) kullanımda kesin bir doz yanıtı saptanamamıştır (24). Birçok prospektif çalışmada ilişki U şeklinde veya J şeklinde saptanmıştır ki bu günde 1 kadeh içki alanlarda kan basıncında hafif düşme olduğunu göstermektedir (25). Ancak genel olarak orta derecede alkol kullanımının kan basıncı üzerine olan etkisi minördür. Bir diğer çalışmada 6-8 kadeh/gün içen erkek ve kadınlarda içki kullanmayanlara göre sistolik kan basıncı 9.1 mmHg, diyastolik kan basıncında ise 5.6 mmHg artış saptanmıştır (26). Orta derecenin üzerinde alkol tüketimi hipertansiyon açısından açık bir risk oluşturmaktadır. Bu açıdan hipertansif hastalar alkolden kaçınmalıdır.

Sigara ile etkileşim

Sigara kardiyovasküler olaylardaki kesin riski en fazla artıran, değiştirebilen bir faktördür. Sigara ile alınan alkol miktarı arasında pozitif birliktelik bilinmektedir. O nedenle düzenli alkol alımının koruyucu etkileri, artmış sigara içiminin riskinin eklenmesiyle en aza iner. Finlilerin bir çalışmasında alkol tüketimine bağlı koruyucu etki, sigara içenlerde sınırlı bulunmuştur (27).

İnme ile etkileşim

Uzun dönem ağır alkol (>60mg/gün) tüketenlerde tüm inme tiplerinde özellikle de intraserebral ve subaraknoid kanamalarda artış görülür. Orta derecede alkol tüketiminde ise çalışmalar çelişkilidir (28,29). Alkolün inme üzerine etkisinde ırk, etnik köken, yaş, cinsiyet, içme şekli ve içki tipi gibi birçok faktör rol oynamaktadır.

Hormonal etkileşim

Koroner arter hastalığı özellikle orta yaş erkekleri ve ileri yaş kadınları ilgilendiren bir hastalıktır. Premenopozal kadınlar ve hormon kullanan postmenopozal kadınlar over hormonlarının kardiyoprotektif etkileri nedeniyle, erkeklere kıyasla daha düşük riske sahiptir. Epidemiyolojik çalışmalar, postmenopozal kadınlarda, KAH riski açısından alkol kullanımının koruyucu etkisi olduğunu desteklemektedir. Orta derecede alkol kullanımının östrojen seviyelerini artırarak bu etkiyi gösterdiği bildirilmiştir (30). Koroner arter hastalığı riski üzerine alkolün faydalı etkileri kadınlarda erkeklere göre daha düşük seviyelerde alkol tüketimi ile oluşur (1 kadeh/gün). Bunun nedeni kadınlarda vücut yüzey alanının daha küçük olması, alkolün çözünürlüğü ve alkol metabolizmasının verimli çalışmasıdır.

Yüksek riskli gruplar

Yeni prospektif çalışmalar, diyabetli, hipertansif ve daha önce miyokard infarktüsü geçirmiş yüksek riskli hastalarda orta derecede alkol kullanımıyla daha sonraki KAH mortalite riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir (8). Fakat bununla ilgili çalışmalar da sınırlı sayıdadır. Alkolün anginalı hastalarda egzersiz toleransını düşürdüğü (31), doza bağımlı koroner vazokonstriksiyona neden olduğu (32), kalp hızı ve sistolik kan basıncını artırdığı (33), plazminojen aktivatör inhibitör I seviyelerini artırdığını (18) gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu yüzden yüksek riskli grupta orta derecede alkol kullanımının desteklenmesi konusundaki klinik öneriler çok tedbirli olmalıdır.

Alkol kullanımının olumsuz etkileri

Önerilen faydalı etkilerinin yanısıra alkol tüketiminin bilinen kötü etkileri fetal alkol sendromu, kardiyomiyopati, hipertansiyon, hemorajik inme, kardiyak aritmi ve ani ölümdür. Bu yan etkilerin çoğu, kronik alkol alımı olarak tanımlanan günde 3 kadehden fazla uzun süreli alkol tüketimlerinde görülmektedir (34). Akut alkol tüketimi de kardiyovasküler sistem üzerine kardiyomiyopatiye kadar gidebilen negatif inotrop etki ve proaritmik etki yapar (34). Alkol tüketimi başlıca üç temel mekanizma ile miyokard hasarına yol açabilir: muhtemel direkt toksik etki, nutrisyonel etki (tiyamin eksikliği sonucu) ve daha

nadiren alkollü içeceklere eklenen kobalt gibi maddelerin neden olduğu toksik etkiler. Patogenezi tam olarak tanımlanmamış olmakla beraber deneysel çalışmalarda alkol tüketimi ile interstisyumda kollajen birikimi olduğu ve bunun da erken dönemde diyastolik disfonksiyona yol açtığı (35), uzun dönemde ise sistolik disfonksiyonun geliştiği ileri sürülmüştür (35,36). Sistolik disfonksiyon mekanizması olarak da membran fosfolipid içeriğinin değişmesiyle miyositlerde su ve sodyum birikimi olması, beraberinde tubuler membranların disfonksiyonu ile total hücre kalsiyum miktarı değişmeden kontraktıl proteinlere kalsiyum sunumunun sınırlanması sonucu kontraktılitenin azaldığı gösterilmiştir (36). Benzer şekilde yüksek enerjili fosfat düzeylerinin de değişmediği halde uzun süreli alkol kullanımının miyozin ATPase ve kalsiyum ile aktive olan miyofibriler ATPase üzerine inhibitör etkisinin olduğu saptanmıştır (37). Miyositlerde protein sentezinin de kötü yönde etkilenebileceği düşünülmeye rağmen deneysel çalışmalar, en azından hastalığın erken döneminde protein sentezinin bozulmadığını, ancak klinik olarak alkolik kardiyomiyopati belirgin hale geldiğinde kontraktıl protein sentezinin bozulduğunu, yıkımın arttığını ve miyofibrillerin lizise uğradığını göstermiştir. Alkol tüketimi gençlerde ve genç erişkinlerde hiçbir zaman koruyucu bir metod olarak önerilmemelidir. Bu yaş grubunda otomobil kazaları, travma ve intihar girişimleri ölüm nedenlerinden olup, alkol kullanımını bunların sıklığını artırabilir.

Sonuç

Kardiyovasküler sistem üzerine alkol tüketiminin faydalı etkisini destekleyen kanıtlar mevcuttur. Alkol kullanımı koroner arter hastalığına faydalar yanında başka riskleri de beraberinde getirebilir. Hala açıklığa kavuşmamış kompleks etki mekanizmalarının tam olarak anlaşılmasıyla alkol tüketiminin bireyselleştirilerek şekillendirilmesi daha doğru olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Rimm EB, Stampfer MJ: Alcohol abstinence: a risk factor for coronary artery disease. In: Braunwald E, ed. Heart disease update series. Philadelphia: W B Saunders, Vol 2, No 3, 2000; 1-10

2. 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; 312:731-6
3. Law M, Wald N: Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation. *BMJ* 1999; 318:1471-6
4. Nigdikar SV, Williams NR, Griffin BA, et al: Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in vivo. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:258-65
5. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM: Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention. *J Clin Lab Anal* 1997; 11:287-313
6. Demrow HS, Slane PR, Folts JD: Administration of wine and grape juice inhibits in vivo platelet activity and thrombosis in stenosed canine coronary arteries. *Circulation* 1995;91:1182-88
7. Blanco-Colio LM, Valderrama M, Alvarez-Sala LA, et al: Red wine intake prevents nuclear factor- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells of healthy volunteers during postprandial lipemia. *Circulation* 2000; 102:1020-26
8. Hines LM, Rimm EB: Moderate alcohol consumption and coronary heart disease: a review. *Postgrad Med J* 2001; 77:747-52
9. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, et al: Prior alcohol consumption and mortality following acute myocardial infarction. *JAMA* 2001; 285:1965-70
10. Schnohr P, Jensen JS, Scharling H, Nordestgaard BG: Coronary heart disease risk factors ranked by importance for the individual and community. A 21 year follow-up of 12 000 men and women from The Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2002; 23:620-6
11. Cowie MR: Coronary risk-time for a more sophisticated approach? *Eur Heart J* 2002; 23:589-91
12. Gronbaek M: Alcohol, type of alcohol, and all-cause and coronary heart disease mortality. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 957:16-20
13. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ: Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319:1523-8
14. Savolainen MJ, Kesaniemi YA: Effects of alcohol on lipoproteins in relation to coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6:243-50
15. Hannuksela ML, Rantala M, Kesaniemi YA, Savolainen MJ: Alcohol induced redistribution of cholesteryl ester transfer protein (CETP) between lipoproteins. *Circulation* 1992; 86: 2756 (Abstract)
16. Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, et al: Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1829-34
17. Suter PM: Alcohol, lipid metabolism and body weight. *Ther Umsch* 2000; 57:205-11
18. Hendriks HFJ, Veenstra J, Velthuis EJ, Wierik Te, Shaafsma G, Klufft C: Effect of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. *BMJ* 1994; 308: 1003-1006
19. Patrick McElduff and Annette J Dobson: 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
20. Iso H, Folsom AR, Koike KA, et al: Antigen of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1: correlates in nonsmoking Japanese and Caucasian men and women. *Thromb Haemost* 1993; 70:475-80
21. Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Glynn RJ, Hennekens CH: Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. *JAMA* 1994; 272:929-33
22. Bernauer W: The effect of ethanol on arrhythmias and myocardial necrosis in rats with coronary occlusion and reperfusion. *Eur J Pharmacol* 1986; 126:179-187
23. Greenberg BH, Schutz R, Grunkmeier GL, Griswold H: Acute effects of alcohol in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1982; 97:171-75
24. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R, Rouse IL, Rogers P: Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men. A randomized controlled trial. *Hypertension* 1985; 7:707-13
25. Camargo CA, Rimm EB: Epidemiologic research on moderate alcohol consumption and blood pressure. Alcohol and cardiovascular system, research monograph 31. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism 1996; 25-62
26. Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA: The relationships between alcoholic beverage use and other traits to blood pressure: a new Kaiser Permanente study. *Circulation* 1986; 73:628-36
27. 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* 1999; 9:419-26
28. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, et al: The protective effects of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA* 1999; 281:53-60
29. Camargo CA Jr: Moderate alcohol consumption and stroke: the epidemiologic evidence. *Stroke* 1989; 29:1611-26
30. Gill J: The effects of moderate alcohol consumption on female hormone levels and reproductive function. *Alcohol Alcohol* 2000; 35:417-23
31. Orlando J, Aronow WS, Cassidy J, Prakash R: Effects of ethanol on angina pectoris. *Ann Intern Med* 1976; 84:652-55

32. Hayes SN, Bove AA: Ethanol causes epicardial coronary artery vasoconstriction in the intact dog. *Circulation* 1988; 78:165-170
33. Abe H, Kawano Y, Kojima S, et al: Biphasic effects of repeated alcohol intake on 24-hour blood pressure in hypertensive patients. *Circulation* 1994; 89:2626-33
34. 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* 2001; 103:472-75
35. Thomas G, Haider B, Oldewurter HA, et al: Progression of myocardial abnormalities in experimental alcoholism. *Am J Cardiol* 1980; 46:233-41
36. Sarma JSM, Shigeaki I, Fisher R, et al: Biochemical and contractile properties of heart muscle after prolonged alcohol administration. *J Mol Cell Cardiol* 1976; 8:951-72
37. Rosengren A, Wilhelmsen L, Wedel H: Separate and combined effects of smoking and alcohol abuse in middle aged men. *Acta Med Scand* 1988; 223:111-18