



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

Κλινική Αλκοολογία

Ενότητα: Αλκοόλ και Συστήματα (πεπτικό, ανοσολογικό, καρδιαγγειακό σύστημα).

Καρκίνος και Αλκοόλ.

Καθηγητής: Μουζάς Ιωάννης

Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό υπόκειται στην άδεια χρήσης **Creative Commons** και ειδικότερα

*Αναφορά – Μη εμπορική Χρήση – Όχι Παράγωγο Έργο v.3.0
(Attribution – Non Commercial – Non-derivatives v.3.0)*



[ή επιλογή ενός άλλου από τους έξι συνδυασμούς]

[και αντικατάσταση λογότυπου άδειας όπου αυτό έχει μπει]

- Εξαιρείται από την ως άνω άδεια υλικό που περιλαμβάνεται στις διαφάνειες του μαθήματος, και υπόκειται σε άλλου τύπου άδεια χρήσης. Η άδεια χρήσης στην οποία υπόκειται το υλικό αυτό αναφέρεται ρητώς.

Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Κρήτης**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

ΚΑΡΔΙΟΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΑΛΚΟΟΛ

Το ιδιαίτερο ενδιαφέρον του κεφαλαίου αυτού έγκειται στο ότι έχουν επιβεβαιωθεί επιδημιολογικά και θετικές δράσεις του αλκοόλ σε μια κατηγορία καρδιακών νόσων, την ανεπάρκεια των στεφανιαίων. Πράγματι, διακρίνουμε βλαβερή και προστατευτική δράση του αλκοόλ στο καρδιαγγειακό σύστημα. Οι βλαβερές επιδράσεις φαίνεται ότι ασκούνται εν μέρει μέσω της καταστολής του ανοσολογικού συστήματος που προκαλεί το αλκοόλ αλλά και μέσω των τοξικών ριζών οξυγόνου, μειωμένης αντιοξειδωτικής ενζυματικής δραστηριότητας και μείωσης της ευαισθησίας του μυοκαρδίου στους νευροδιαβιβαστές της νευρομυϊκής σύναψης. (1)

Η μείωση του κινδύνου της στεφανιαίας νόσου σε ενήλικες άνδρες από την μέτρια χρήση αλκοόλ φαίνεται ότι ασκείται μέσω της αύξησης της HDL, της μείωσης της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και των επιπέδων ινωδογόνου, της αύξησης της ινωδολυτικής δραστηριότητας και ίσως αναστέλλοντας παράγοντες φλεγμονής. (2)

ΑΜΕΣΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΟΥ ΑΛΚΟΟΛ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΟΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Έχει παρατηρηθεί σε νέα, υγιή άτομα, ότι η κατανάλωση αλκοόλ προκαλεί μείωση του τελοδιαστολικού όγκου της αριστεράς κοιλίας, πτώση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και μείωση του τοιχωματικού στρες της αριστεράς κοιλίας. Επίσης, αύξηση της καρδιακής συχνότητας, διάταση της άνω μεσεντερίου αρτηρίας και των αγγείων του δέρματος. (3) Σε μη αλκοολικούς καρδιοπαθείς, μετά από κατανάλωση αλκοόλ παρατηρήθηκε καταστολή του μυοκαρδίου, μείωση του καρδιακού έργου και του κατά λεπτού όγκου αίματος. (4)

Σε γυναίκες στις οποίες μετρήθηκε η μεταβολική και καρδιαγγειακή απάντηση σε συνθήκες υπομεγίστης σωματικής άσκησης, μετά κατανάλωση μέτριας ποσότητας

αλκοόλ, παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές καρδιακής συχνότητας, αρτηριακής πίεσης, κατανάλωσης οξυγόνου και γαλακτικού οξέος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που πήρε εικονικό αλκοολούχο ποτό. Τα ευρήματα αυτά σημαίνουν ότι η κατανάλωση αλκοόλ βραχυχρόνια επιβαρύνει τις συνέπειες της σωματικής άσκησης στο καρδιαγγειακό σύστημα. (5)

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η αρτηριακή υπέρταση είναι μια από τις πιο συχνές αιτίες για επίσκεψη στο γιατρό. Η υπέρταση αυξάνει τον κίνδυνο για στεφανιαία καρδιοπάθεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και νεφρική νόσο. Εκτιμάται ότι στο 11% των ατόμων με αρτηριακή υπέρταση, αυτή οφείλεται στο αλκοόλ. Ως πρωτογενής αιτία της αρτηριακής υπέρτασης στις βιομηχανοποιημένες κοινωνίες, το αλκοόλ έρχεται δεύτερο μετά την παχυσαρκία. Η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται γραμμικά με αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης, δηλαδή σε μεγαλύτερες ποσότητες καταναλούμενου αλκοόλ αντιστοιχούν μεγαλύτερες τιμές αρτηριακής πίεσης, τόσο συστολικής όσο και διαστολικής. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης σχετίζεται με αυξημένες τιμές κορτιζόλης, αγγειοτενσίνης και αλδοστερόνης στο αίμα. Η υπερτασική δράση του αλκοόλ είναι άμεση. Οι τιμές της αρτηριακής πίεσης επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα λίγες μέρες μετά την διακοπή του αλκοόλ. (6,7)

ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

Ήδη από τον 19ο αιώνα, στην Βαυαρία, είχε επινοηθεί ο όρος «καρδία μύρας του Μονάχου», *München Bierherz*, για να χαρακτηρίσει την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια που παρατηρούνταν στις νεκροτομές βαυαρών που κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες μύρας. Από το 1960 και μετά, πολλές μελέτες καθόρισαν με

σαφήνεια μια νέα νοσολογική οντότητα, την αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια, αποδεικνύοντας ότι η κατάχρηση αλκοόλ, επί απουσίας άλλων αιτιολογικών παραγόντων, μπορεί να οδηγήσει σε καρδιοπάθεια που εκδηλώνεται με χαρακτηριστικά κλινικά σημεία: υπερτροφία αριστερής κοιλίας, μειωμένη βασική καρδιακή παροχή, φλεβική συμφόρηση τόσο στην πνευμονική όσο και στην συστηματική κυκλοφορία. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, με την αιτιολογική ταξινόμηση των μυοκαρδιοπαθειών, αναγνωρίζει την αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια μεταξύ των «δευτεροπαθών τοξικών» μορφών αυτής. (8)

Εκτιμάται ότι από το σύνολο των μυοκαρδιοπαθειών, ένα ποσοστό 21-32% οφείλεται στο αλκοόλ, ανάλογα με τον πληθυσμό που μελετήθηκε. Στις δυτικές κοινωνίες, η αλκοολικής αιτιολογίας μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια θεωρείται υπεύθυνη για το 45% του συνόλου των περιπτώσεων μη ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας. (9,10)

Σχεδόν όλες οι μελέτες για την αλκοολικής αιτιολογία μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια αναφέρονται σε άνδρες αλκοολικούς. Ωστόσο, σε δύο μελέτες βρέθηκε ότι οι γυναίκες είναι πιο ευαίσθητες στην τοξική δράση του αλκοόλ στο μυοκάρδιο και, επομένως, βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο από ό,τι οι άνδρες για να αναπτύξουν αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια. (11,12)

Ο κλινικός γιατρός μπορεί να δυσκολευτεί να διακρίνει μεταξύ αλκοολικής μυοκαρδιοπάθειας και καρδιοπάθειας αποτόκου αλκοολικής κίρρωσης με αιμοδυναμικές διαταραχές (κίρρωτική μυοκαρδιοπάθεια) σε έναν ασθενή με ιστορικό μεγάλης κατανάλωσης αλκοόλ.

Οι διαταραχές του ρυθμού συχνά προηγούνται της κλινικής εκδήλωσης της μυοκαρδιοπάθειας και σχεδόν πάντα την συνοδεύουν. Συνίστανται σε υπερκοιλιακές

αρρυθμίες αλλά και σε μείζονες κοιλιακές αρρυθμίες που μπορούν να οδηγήσουν σε αιφνίδιο θάνατο. Πράγματι, σε άτομα αλκοολικά με ή χωρίς κλινικά εκδηλωμένη μυοκαρδιοπάθεια, ο αιφνίδιος θάνατος οφειλόμενος σε αρρυθμία είναι η αιτία θανάτου στο ένα τέταρτο των περιπτώσεων, μπορεί δε και να επέλθει και κατά την περίοδο αποχής από το αλκοόλ. Σε άτομα με κλινικά εκδηλωμένη αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια παρατηρούνται συχνά υπερτροφία αριστερής κοιλίας, αύξηση διαστάσεων αριστερού κόλπου, πρόσθιος αριστερός ημιαποκλεισμός και πλήρης αποκλεισμός σκέλους. Σε ασθενείς με αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια, αντίθετα από τους ασθενείς με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια ίδιας κλινικής και αιμοδυναμικής βαρύτητας, ο βαθμός διάτασης της αριστεράς κοιλίας και η χρονική διάρκεια αυτής δεν αποτελούν προγνωστικούς δείκτες για την εξέλιξη της παθήσεως. Η πρόγνωση της αλκοολικής μυοκαρδιοπάθειας σε αλκοολικούς που διέκοψαν την χρήση αλκοόλ είναι σαφώς καλύτερη συγκριτικά με αυτούς που συνεχίζουν. Σε άτομα με κλινικά εκδηλωμένη αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια που διέκοψαν το αλκοόλ, ως θετικοί προγνωστικοί δείκτες βρέθηκαν η μείωση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία και της πίεσης πληρώσεως της αριστερής κοιλίας. Αντίθετα, δεν είχαν προγνωστική αξία ο βαθμός ίνωσης και υπερτροφίας στην ενδομυοκαρδιακή βιοψία αριστεράς κοιλίας. (13) Η αλκοολική καρδιομυοπάθεια πρέπει να διακρίνεται από την καρδιοπάθεια μπέρι-μπέρι και από μια μορφή καρδιομυοπάθειας που παρουσιάζουν οι πότες μπύρας και η οποία οφείλεται σε δηλητηρίαση από κοβάλτιο.

ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Σε μια ανασκόπηση επί ατόμων που κάνουν χρήση αλκοόλ, βρέθηκε αυξημένος ο κίνδυνος για αιμορραγικό αγγειακό επεισόδιο ακόμα και για χαμηλά επίπεδα

κατανάλωσης αλκοόλ, όχι όμως για ισχαιμικό αγγειακό επεισόδιο. (14) Σε άλλη μελέτη, η καθημερινή αλλά όχι η ακατάστατη μέτρια κατανάλωση αλκοόλ από άνδρες, βρέθηκε ότι ασκεί προστατευτική δράση από ισχαιμικό αγγειακό επεισόδιο ελαττώνοντας τον σχετικό κίνδυνο συγκριτικά με τους απέχοντες κατά 50%. (15) Σε άλλη συστηματική ανασκόπηση, όπου αναλύθηκαν τα δεδομένα από 41 σχετικές μελέτες, διαπιστώθηκε μια σαφής συσχέτιση μεταξύ πρόσφατης χρήσης αλκοόλ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, τόσο αιμορραγικού όσο και ισχαιμικού. (16)

ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Έχει βρεθεί μια γραμμική, θετική συσχέτιση μεταξύ αναφερόμενης κατανάλωσης αλκοόλ και συνολικής θνησιμότητας σε πληθυσμούς ή ομάδες με χαμηλές συχνότητες στεφανιαίας καρδιακής νόσου, σε όλο τον κόσμο. Οι ομάδες αυτές περιλάμβαναν βέβαια και νέα άτομα. Από την άλλη μεριά, είναι γνωστή και έχει επιβεβαιωθεί η συσχέτιση μεταξύ αναφερόμενης κατανάλωσης αλκοόλ και θνησιμότητας, που στην γραφική παράσταση παίρνει την μορφή καμπύλης J ή U, σε ανδρικούς πληθυσμούς άνω των 45-50 ετών, με αυξημένες συχνότητες στεφανιαίας καρδιακής νόσου. (17,18)

Η μορφή της καμπύλης J ή U σημαίνει ότι η προστατευτική δράση του αλκοόλ δεν ισχύει, ή ότι η αρνητική συσχέτιση μετατρέπεται σε θετική-γραμμική, πάνω από ένα όριο κατανάλωσης. Πράγματι, η προστασία από την στεφανιαία νόσο αρχίζει από χαμηλά επίπεδα κατανάλωσης (ένα ποτήρι την μέρα). Ποσότητες 1-5 ποτήρια την μέρα αντιστοιχούν σε μείωση του κινδύνου κατά 30%-50% ενώ επί κατανάλωσης άνω των 10 ποτηριών την μέρα ο σχετικός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος από τους μη πότες. (19) Συχνά δεν επισημαίνεται το γεγονός αυτό, ενώ δίδεται ευρεία δημοσιότητα στην προστατευτική δράση του αλκοόλ για την στεφανιαία καρδιακή

νόσο. (20) Ενώ στις μεγαλύτερες ηλικίες το αλκοόλ φαίνεται ότι προστατεύει από την στεφανιαία καρδιακή νόσο, στις νεώτερες ηλικίες αυξάνει την θνητότητα και νοσηρότητα. Ο συνδυασμός αυτός έχει ως τελικό αποτέλεσμα μεγαλύτερο αριθμό ετών ζωής που χάνονται λόγω θανάτου ή λόγω αναπηρίας, παρόλη την επιμέρους προστατευτική δράση του αλκοόλ στην στεφανιαία νόσο.(21)

Οι ενδείξεις που υπάρχουν για την προστατευτική δράση της μέτριας χρήσης αλκοόλ προέρχονται από μελέτες θνητότητας από στεφανιαία νόσο σε πάνω από 20 χώρες, μελέτες περιπτώσεων-μαρτύρων (case-control studies), προοπτικές μελέτες κοορτής (cohort studies) και μελέτες σε πειραματόζωα. Επειδή για το θέμα αυτό δεν έχει διενεργηθεί προοπτική, ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη μελέτη (randomized controlled trial, RCT), έχει εκφραστεί η άποψη ότι πιθανόν να υπάρχει άλλος ή άλλοι παράγοντες που να εξηγούν την προστατευτική δράση του αλκοόλ. (22) Όμως, σε μελέτες όπου με στατιστικές μεθόδους αντιμετωπίστηκαν κατά το δυνατόν οι συγχυτικοί παράγοντες, η προστατευτική δράση για τα στεφανιαία της μέτριας χρήσης αλκοόλ συνέχιζε να υφίσταται. (23)

Ένα άλλο σημείο που στις αρχικές μελέτες είχε τονιστεί ιδιαίτερα ήταν η υπεροχή του κρασιού σε σύγκριση με τα άλλα αλκοολούχα ποτά στην προστατευτική δράση από την στεφανιαία νόσο επί χρόνιας, μέτριας χρήσης κρασιού. Το φαινόμενο αυτό (που όπως φάνηκε αργότερα δεν ήταν ιδιότητα μόνο του κρασιού αλλά όλων των αλκοολούχων ποτών) ονομάστηκε ευφυσώς «το γαλλικό παράδοξο» (the French paradox) διότι θεωρήθηκε ότι εξηγούσε το γεγονός ότι οι άρρενες της Γαλλίας, παρά την πλούσια σε κεκορεσμένα λίπη δίαιτα, παρουσίαζαν μικρότερη επίπτωση της στεφανιαίας νόσου. (24) Από τους δημιουργούς του όρου «γαλλικό παράδοξο»

προτάθηκε η υπόθεση ότι η ευεργετική για τα στεφανιαία δράση του κρασιού οφειλόταν σε αντιοξειδωτικές ουσίες που περιέχονται σε αυτό και που προέρχονται από την φλούδα του σταφυλιού (φαινόλες, φλαβονοειδή, ρεσβερατρόλη). Όμως, τόσο ο όρος όσο και η υπόθεση εξέπεσαν, δεδομένου ότι, σε μελέτες που ακολούθησαν, το ίδιο φαινόμενο παρατηρήθηκε και σε άτομα άλλων περιοχών που κατανάλωναν αποκλειστικά μύρα ή άλλα αλκοολούχα ποτά, πχ στην Τσεχία. (25)

Ως προς τον τρόπο κατανάλωσης αλκοόλ, έχει υπάρξει επίσης συζήτηση για το ποιο είναι τελικά το υγιές πρότυπο χρήσης αλκοόλ. Από την άποψη της καθαρά ποσοτικής εκτίμησης, επτά ποτήρια την εβδομάδα μπορούν να καταναλωθούν είτε από ένα την ημέρα στην διάρκεια των γευμάτων είτε όλα μαζί στην σαββατιάτικη έξοδο. Το τελευταίο πρότυπο, για το οποίο έχει επικρατήσει ο όρος binge drinking, δεν έχει βρεθεί στις περισσότερες μελέτες να προστατεύει από την στεφανιαία νόσο όσο το πρότυπο της καθημερινής, μέτριας χρήσης ενός ποτηριού αλκοόλ. (26)

Από πρακτικής απόψεως, φαίνεται ότι η ελάττωση του κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο από την μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να επιτευχθεί και με άλλους τρόπους όπως αποφυγή του καπνού, αυξημένη φυσική δραστηριότητα, δίαιτα φτωχή σε κεκορεσμένα λίπη. Έτσι, στις εκστρατείες ενημέρωσης του κοινού για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου, δεν συνιστάται η αύξηση της κατανάλωσης αλκοόλ, σε συμφωνία και με την επιτροπή εμπειρογνομόνων για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας. (27,28)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Διακρίνουμε βλαβερή και προστατευτική δράση του αλκοόλ στο καρδιαγγειακό σύστημα.
- Η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται γραμμικά με αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης. Το αλκοόλ είναι η δεύτερη μετά την παχυσαρκία αιτία αρτηριακής υπέρτασης στον δυτικό κόσμο.
- Η αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια συνιστά μια βαριά επιπλοκή της κατανάλωσης αλκοόλ που όμως παρουσιάζει βελτιωμένη πρόγνωση σε άτομα που διακόπτουν το αλκοόλ.
- Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος ως συνέπεια αρρυθμιών σε έδαφος αλκοολικής μυοκαρδιοπάθειας είναι η αιτία θανάτου στο 25% των ατόμων που κάνουν κατάχρηση ή είναι εξαρτημένα από το αλκοόλ.
- Επιδημιολογικά δεδομένα από πολλές μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει μια προστατευτική δράση της χρόνιας και μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ στην στεφανιαία καρδιακή νόσο. Η σχετική καμπύλη έχει την μορφή J ή U, δηλαδή η θετική συσχέτιση γίνεται αρνητική για αυξημένα επίπεδα κατανάλωσης αλκοόλ.
- Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, στην γενική ενημέρωση του κοινού σχετικά με την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου, δεν συνιστά να προτείνεται η αύξηση της κατανάλωσης αλκοόλ.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sher L. Effects of heavy alcohol consumption on the cardiovascular system may be mediated in part by the influence of alcohol-induced depression on the immune system. *Med.Hypotheses* 2003; 60: 702-6.
2. Li JM, Mukamal KJ. An update on alcohol and atherosclerosis. *Curr.Opin.Lipidol.* 2004; 15: 673-80.
3. Lang RM, Borow KM, Neumann A et al. Adverse cardiac effects of acute alcohol ingestion in young adults. *Ann.Intern.Med.* 1985; 102: 742-7.
4. Gould L, Zahir M, DeMartino A et al. Hemodynamic effects of ethanol in patients with cardiac disease. *Q.J.Stud.Alcohol* 1972; 33: 714-21.
5. Wang MQ, Nicholson ME, Richardson MT et al. The acute effect of moderate alcohol consumption on cardiovascular responses in women. *J.Stud.Alcohol* 1995; 56: 16-20.
6. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular disease--more than one paradox to consider. Alcohol and hypertension: does it matter? Yes. *J.Cardiovasc.Risk* 2003; 10: 21-4.
7. Nakanishi N, Makino K, Nishina K et al. Relationship of light to moderate alcohol consumption and risk of hypertension in Japanese male office workers. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 2002; 26: 988-94.
8. Report of the WHO/ISCF task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br.Heart J.* 1980; 44: 672-84.
9. Spies CD, Sander M, Stangl K et al. Effects of alcohol on the heart. *Curr.Opin.Crit Care* 2001; 7: 337-43.
10. Therapondos G, Delahooke TE, Hayes PC. Health effects of alcohol and alcoholism. *Clin.Dermatol.* 1999; 17: 381-9.
11. Fernandez-Sola J, Nicolas JM, Sacanella E et al. Low-dose ethanol consumption allows strength recovery in chronic alcoholic myopathy. *QJM.* 2000; 93: 35-40.
12. Urbano-Marquez A, Estruch R, Fernandez-Sola J et al. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA* 1995; 274: 149-54.
13. La Vecchia LL, Bedogni F, Bozzola L et al. Prediction of recovery after abstinence in alcoholic cardiomyopathy: role of hemodynamic and morphometric parameters. *Clin.Cardiol.* 1996; 19: 45-50.
14. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A et al. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction* 1999; 94 : 1551-73.
15. Palomaki H, Kaste M. Regular light-to-moderate intake of alcohol and the risk of ischemic stroke. Is there a beneficial effect? *Stroke* 1993; 24: 1828-32.
16. Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR et al. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review. *Addiction* 2001; 96: 1743-56.
17. Gronbaek M, Di Castelnuovo A, Iacoviello L et al. Wine, alcohol and cardiovascular risk: open issue. *J.Thromb.Haemost.* 2004; 2: 2041-8.

18. Edwards G, Anderson P, Babor TF et al. Alcohol policy and the public good: a good public debate. *Addiction* 1996; 91: 477-81.
19. Doll R, Peto R, Hall E et al. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 911-8.
20. Edwards G, West R, Babor TF et al. An invitation to an alcohol industry lobby to help decide public funding of alcohol research and professional training: a decision that should be reversed. *Addiction* 2004; 99: 1235-6.
21. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436-42.
22. Kannel WB, Ellison RC. Alcohol and coronary heart disease: the evidence for a protective effect. *Clin.Chim.Acta* 1996; 246: 59-76.
23. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N.Engl.J.Med.* 2003; 348: 109-18.
24. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339: 1523-6.
25. Bobak M, Skodova Z, Marmot M. Effect of beer drinking on risk of myocardial infarction: population based case-control study. *BMJ* 2000; 320: 1378-9.
26. Puddey IB, Rakic V, Dimmitt SB et al. Influence of pattern of drinking on cardiovascular disease and cardiovascular risk factors--a review. *Addiction* 1999; 94: 649-63.
27. Marmot MG. Alcohol and coronary heart disease. *Int.J.Epidemiol.* 2001; 30: 724-9.
28. Mukamal KJ, Rimm EB. Alcohol's effects on the risk for coronary heart disease. *Alcohol Res.Health* 2001; 25: 255-61.