

Czy wzorzec konsumpcji alkoholu ma wpływ na układ sercowo-naczyniowy?

Władysław Sinkiewicz^{1, 2}, Joanna Dudziak^{1, 2}, Aldona Kubica³ i Magdalena Papke²

¹Katedra i Zakład Klinicznych Podstaw Fizjoterapii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Oddział Kardiologii z Zakładem Diagnostyki Kardiologicznej Szpitala Wojewódzkiego
im. dr. J. Biziela w Bydgoszczy

³Katedra i Zakład Promocji Zdrowia *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Spożywanie alkoholu w umiarkowanych ilościach wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. W wielu badaniach epidemiologicznych zaobserwowano U- lub J-kształtną krzywą zależności między spożyciem alkoholu a śmiertelnością całkowitą, chorobą wieńcową i udarem mózgu. Najmniejsze ryzyko stwierdzono u osób spożywających 1–2 drinków na dobę. Czerwone wino, które zawiera polifenole, może mieć szczególne działanie kardioprotekcyjne, zwłaszcza spożywane do posiłków. Jednak alkoholu nie należy zalecać w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, uwzględniając uznane i udowodnione elementy profilaktyki układu sercowo-naczyniowego. (Folia Cardiologica Excerpta 2007; 2: 292–296)

Słowa kluczowe: alkohol, wino, choroby układu sercowo-naczyniowego

Alkohol a choroby układu sercowo-naczyniowego

Wiliam Heberden, opisując po raz pierwszy w historii medycyny ból wieńcowy, zwrócił jednocześnie uwagę, że wino, likier alkoholowy i opium przynoszą ulgę w jego eliminacji. W 1904 r. podobnej obserwacji dokonał Cabot, a w 1926 r. amerykański biolog Raymond Perl potwierdził, że osoby spożywające umiarkowane ilości alkoholu żyją dłużej niż abstynenci [1]. Był on pierwszym badaczem, który zaobserwował U-kształtną zależność śmier-

telności od ilości spożytego alkoholu. W kolejnych latach ponownie opisywali taką zależność Klatsky i wsp. [2] oraz St. Leger i wsp. [3], a później także wielu innych badaczy.

Opublikowane przez Dolla i wsp. [4] wyniki 13-letniego prospektywnego badania obserwacyjnego obejmującego grupę 12 000 brytyjskich lekarzy wyraźnie wskazują na korzystne działanie alkoholu stosowanego w umiarkowanej dawce. Najniższą śmiertelność całkowitą obserwowano w grupie spożywającej tygodniowo 8–14 szklanek piwa, wina bądź równoważnika w innej postaci alkoholu.

Dzięki prawie 7-letniej obserwacji niemieckiej populacji (*German National Health Surveys*) uzyskano podobne dane. Najmniejsze ryzyko zgonu z wszystkich przyczyn oraz zgonu o podłożu sercowo-naczyniowym obserwowano w grupie mężczyzn spożywających 1–20 g alkoholu dziennie. W porównaniu z abstynentami ryzyko to było niższe o ok. 50% [5]. W części obserwacyjnego badania *Seven Countries*, przeprowadzonej we włoskiej populacji

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Władysław Sinkiewicz, prof. UMK
Oddział Kardiologii z Zakładem Diagnostyki Kardiologicznej
Szpital Wojewódzki im. dr. J. Biziela
ul. Ujejskiego 75, 85–168 Bydgoszcz
tel./faks (0 52) 36 55 653; e-mail: wsinkiewicz@cm.umk.pl
Nadesłano: 3.07.2007 r. Przyjęto do druku: 4.07.2007 r.

zamieszkującej regiony wiejskie, wykazano związek umiarkowanej, regularnej konsumpcji alkoholu z oczekiwaną długością życia. W grupie mężczyzn w wieku 45–64 lat spożywających ok. 63 g alkoholu dziennie spodziewana długość życia od momentu włączenia do badania wyniosła ponad 21 lat i była wyższa średnio o 2 lata w porównaniu z abstynentami i osobami nadużywającymi alkoholu (> 10 drinków dziennie) [6].

Makela i wsp. [7] obliczyli na modelu teoretycznym liczbę zgonów związanych z chorobą niedokrwinną serca, którym zapobiegła umiarkowana konsumpcja alkoholu oraz liczbę zgonów wieńcowych spowodowanych spożywaniem nadmiernych ilości etanolu. Badacze wykazali, że w najlepiej scharakteryzowanej grupie mężczyzn w wieku 30–69 lat konsumpcja od niewielkich do umiarkowanych ilości alkoholu zapobiegła rocznie ok. 400 zgonom z powodu choroby niedokrwiennej serca, co przekłada się na 14-procentową redukcję śmiertelności. W tym samym okresie 20 zgonów wieńcowych wiązało się z nadużywaniem alkoholu.

Rimm i wsp. [8] w metaanalizie 42 opublikowanych badań eksperymentalnych, w których uczestnicy spożywali do 100 g alkoholu dziennie, wykazali związek między spożywaniem 30 g etanolu dziennie a takimi ilościowymi zmianami stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów i fibrynogenu, które powinny zredukować ryzyko choroby niedokrwiennej serca o prawie 25%. Wyniki kolejnej metaanalizy autorstwa Corrao i wsp. [9] wykazały kardioprotekcyjne działanie alkoholu nawet do dawki 72 g/d. W badaniach obserwacyjnych sugeruje się także, że umiarkowana konsumpcja alkoholu wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia udaru mózgu, w tym także udaru niedokrwinnego [10, 11].

Nie wszystkie analizy epidemiologiczne są tak optymistyczne. W szkockim prospektywnym badaniu kohortowym, obejmującym 5766 mężczyzn w wieku 35–64 lat z trwającą 21 lat obserwacją, wskazano na brak jakiegokolwiek związku między konsumpcją alkoholu a śmiertelnością z powodu choroby niedokrwiennej serca, po uwzględnieniu wpływu klasycznych czynników ryzyka. Jednocześnie ryzyko zgonu z wszystkich przyczyn było większe u osób spożywających ponad 22 jednostki alkoholu na tydzień. Wykazano także podwojenie ryzyka zgonu związanego z udarem mózgu w grupie pacjentów spożywających ponad 35 jednostek alkoholu tygodniowo. Należy jednak podkreślić, że w analizowanej populacji głównym źródłem etanolu były napoje wysokoprocentowe (whisky, gin) [12].

Głównym problemem związanym z interpretacją wyników przedstawionych analiz jest brak możliwości zdefiniowania ewentualnego związku przyczynowo-skutkowego między konsumpcją alkoholu a redukcją chorobowości i śmiertelności związanej z chorobą niedokrwinną serca. Podstawą badań obserwacyjnych są głównie dane z kwestionariuszy, za pomocą których uczestnicy samodzielnie oceniają ilość bądź częstość spożywania napojów alkoholowych. Może się to wiązać z niedoszacowaniem konsumpcji w grupie osób, które w rzeczywistości nadużywają alkoholu. Ponadto abstynenci, którzy w większości badań epidemiologicznych wydają się obciążeni większym ryzykiem wystąpienia incydentów wieńcowych i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych niż osoby spożywające umiarkowane ilości alkoholu, są bez wątpienia heterogenną grupą, uwzględniającą także osoby niepijące ze względów zdrowotnych, co może decydująco wpływać na zwiększoną chorobowość. Badaniem potwierdzającym istotne zakłócenia wynikające ze zróżnicowanej charakterystyki grupy abstynentów jest projekt zrealizowany przez Naimi i wsp. [13]. Autorzy przeanalizowali wyniki telefonicznego sondażu dotyczącego czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, przeprowadzonego w grupie 200 000 Amerykanów. Spośród 30 analizowanych zmiennych 27 występowało znamienne częściej w grupie abstynentów. Zdaniem badaczy wcześniejsze dane epidemiologiczne, wskazujące na ochronny wpływ umiarkowanej konsumpcji alkoholu, mogą być zafałszowane przez liczne, nieuwzględnione czynniki zakłócające.

Zgubne skutki „zespołu dnia następnego”

W części badań obserwacyjnych zwrócono uwagę na bardzo istotny aspekt związany z obecnością alkoholu w diecie, a mianowicie — na wzorzec konsumpcji. Korzystny wpływ spożywania umiarkowanej ilości alkoholu obserwowany w wielu badaniach epidemiologicznych zależy prawdopodobnie również od rozłożenia konsumpcji w czasie. Zjawisko jednorazowego przyjmowania dużych ilości napojów alkoholowych (*binge drinking*), zwłaszcza wysokoprocentowych, obserwowane głównie na wschodzie i północy Europy, wiąże się ze znamienne wyższą śmiertelnością.

Nicholson i wsp. [14] w badaniu kohortowym opartym na danych z wywiadu rodzinnego uzyskanych od 7172 respondentów opisali dodatnią zależność między konsumpcją alkoholu a śmiertelnością w Federacji Rosyjskiej. Zależność ta w grupie mężczyzn miała charakter liniowy i wskazywała na

najwyższe ryzyko zgonu w grupie o wysokim jednorazowym spożyciu alkoholu (> 0,5 l wódki lub innego wysokoprocentowego alkoholu). W tym kontekście znamieną jest także analiza Cheneta i wsp. [15], w której wskazano na obserwowaną w populacji moskiewskiej zwiększoną śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego w soboty, niedziele i poniedziałki. Badacze sugerują istnienie związku między opisywanym zjawiskiem a wzorcem konsumpcji alkoholu charakterystycznym dla tej populacji. Praktycznie identycznych danych dostarcza analiza populacji litewskiej, w której również obserwowano wyższą śmiertelność w weekendy i poniedziałki, choć wzrost ten był znamieny statystycznie jedynie w grupie mężczyzn [16]. Podobne badanie przeprowadzono także w Szkocji, gdzie stwierdzono zwiększoną liczbę pozaszpitalnych zgonów związanych z chorobą niedokrwienną serca, ograniczoną jednak do populacji osób, u których wcześniej nie rozpoznano choroby wieńcowej. Według autorów badania podstawą tego zjawiska jest prawdopodobnie fakt nadużywania alkoholu podczas dni wolnych od pracy; niemniej innym czynnikiem, który należałoby uwzględnić, jest zwiększony poziom stresu związany z początkiem tygodnia i powrotem do pracy [17]. Murray i wsp. [18] poinformowali natomiast, że jednorazowe spożywanie dużych ilości alkoholu wiąże się ze zwiększeniem ryzyka choroby niedokrwiennej serca u osób obu płci, a także z większym zagrożeniem wystąpienia nadciśnienia tętniczego u mężczyzn. Teorię niekorzystnego wpływu nieregularnego spożywania stosunkowo dużych ilości alkoholu potwierdzono także w badaniu Mukamala i wsp. [19], wskazującym na 2-krotny wzrost ryzyka zgonu u osób po zawałe serca podających w wywiadzie epizody konsumpcji 3 lub więcej drinków w ciągu 1–2 godzin, a także w analizie Kauhanena i wsp. [20], w której osoby zgłaszające częste występowanie tzw. „zespołu dnia następnego” (pośredniego wskaźnika epizodów nadużycia alkoholu) charakteryzowały się 2-krotnie wyższym ryzykiem zgonu z przyczyn kardiologicznych.

Związek przyczynowo-skutkowy między wzorcem konsumpcji alkoholu a niekorzystnymi zjawiskami epidemiologicznymi potwierdza się także w innego rodzaju obserwacjach. Zarówno w ZSRR w 1985 r., jak i w Polsce w latach 1981–1982 obserwowano redukcję liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. W historii obu państw okresy te zbiegły się ze zmniejszoną dostępnością alkoholu, związaną w ZSSR z antyalkoholową polityką Michaiła Gorbaczowa, a w Polsce — ze stanem wojennym [21–23].

Czerwone wino — *primus inter pares*?

W 1995 r. Gronbaek i wsp. [24] opublikowali wyniki duńskiego badania obejmującego 13 285 osób, w którym rejestrowano przyczyny zgonów w trakcie niemal 12-letniej obserwacji. Śmiertelność oceniano w relacji do następujących czynników: konsumpcji alkoholu, palenia tytoniu, wskaźnika masy ciała, poziomu edukacji oraz wysokości dochodu. Ryzyko zgonu w tym badaniu zmniejszało się wraz ze wzrostem ilości konsumowanego wina i było najniższe u osób spożywających 3–5 kieliszków tego napoju dziennie. Taka sama relacja dotyczyła zgonów związanych z incydentami sercowo-naczyniowymi i mózgowo-naczyniowymi. W przypadku innych alkoholi wysokoprocentowych ryzyko zgonu z wszystkich przyczyn rosło wraz z ilością spożywanego trunku. Konsumpcja piwa nie wpływała na śmiertelność [24]. Duńskie badanie należy do pierwszych dużych prób obserwacyjnych wskazujących na przewagę czerwonego wina nad innymi typami napojów alkoholowych.

Ponad 20 lat temu rozpoczęto badanie epidemiologiczne pod nazwą WHO-MONICA, które zaprojektowano w celu oceny związku między czynnikami ryzyka a występowaniem choroby niedokrwiennej serca. Próbą objęto ponad 100 000 osób w wieku 35–67 lat, należących do 38 populacji w 21 krajach. Na podstawie opracowanej dla projektu WHO-MONICA skali ryzyka wieńcowego oraz rzeczywistej liczby incydentów wieńcowych obserwowanych w danej populacji w okresie ponad 5 lat dokonano porównania badanych grup ludności. Uzyskane wyniki pozwoliły wyodrębnić populację, w której mimo występowania podobnych czynników ryzyka liczba incydentów wieńcowych była znamienne niższa niż w innych grupach. Taką populacją okazali się mieszkańcy krajów basenu Morza Śródziemnego. To zaskakujące zjawisko obecnie jest znane pod nazwą „francuskiego paradoksu” [25–27]. W związku ze znacznym udziałem wina w diecie mieszkańców tej części Europy ponownie pojawiły się sugestie na temat dodatkowej korzyści związanej ze spożywaniem tego trunku w porównaniu z konsumpcją innych napojów alkoholowych.

Wyniki badania Renauda i wsp. [28] niejako potwierdzają tezę o udziale wina w genezie zjawiska „francuskiego paradoksu”. W prospektywnym badaniu kohortowym, obejmującym męską populację zamieszkałą we wschodniej części Francji, wykazano redukcję śmiertelności ogólnej związaną z umiarkowanym spożyciem wina (22–32 g alkoholu). Zaobserwowano także zmniejszenie ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego zależną od umiarkowanego

spożycia wina i piwa. Jednak na ostateczny wynik tej analizy mógł wpływać fakt znacznej przewagi spożycia wina nad innymi typami napojów alkoholowych w badanej populacji [28]. Kolejną obserwację dotyczącą korzystnego wpływu konsumpcji wina poczynili Klatsky i wsp. [29]. W badaniu obejmującym niemal 130 000 osób stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn wraz ze wzrostem ilości napojów alkoholowych w diecie (*J-shaped curve*). Częstość konsumpcji wina niezależnie wiązała się z mniejszym ryzykiem zgonu, głównie ze względu na redukcję ryzyka zgonu wieńcowego. Nie wykazano przewagi jednego rodzaju wina nad innymi.

Nie wszyscy badacze pozostają zgodni co do dodatkowych korzyści wynikających z konsumpcji wina. Rimm i wsp. [30] w metaanalizie 25 badań oceniających związek między spożywaniem alkoholu a chorobowością i śmiertelnością z powodu choroby niedokrwiennej serca wykazali, że zależność ta wiązała się jedynie z zawartością etanolu w napojach i nie wskazywała na przewagę jakiegokolwiek trunku.

Należy podkreślić, że wyniki badań obserwacyjnych nie dostarczają informacji dotyczących związku przyczynowo-skutkowego między konsumpcją wina a śmiertelnością ogólną i z powodów sercowo-naczyniowych. Pytanie o wpływ pozostałych czynników dietetycznych, behawioralnych i socjoekonomicznych związanych ze spożywaniem alkoholu w postaci wina pozostaje otwarte. Niewątpliwie dieta z dużą zawartością świeżych owoców i warzyw, a także oliwy z oliwek, charakterystyczna dla populacji regionu Morza Śródziemnego, ma również działanie przeciwmiażdżycowe. Tę hipotezę potwierdzają wyniki badania Tjonnelanda i wsp. [31], w których konsumpcja wina korelowała dodatnio z obecnością świeżych owoców, gotowanych warzyw, surówek i oliwy z oliwek w diecie. Jednocześnie wraz ze zwiększeniem spożycia wina rosła konsumpcja „zdrowej żywności”. Obserwacja ta dotyczyła zarówno kobiet, jak i mężczyzn. Podobny wniosek zanotowano w badaniu Criqui i Ringela [32], w którym bezwzględna ilość etanolu w winie silniej ujemnie korelowała ze śmiertelnością z powodu choroby niedokrwiennej serca niż objętość spożywanego wina. Jednocześnie nie obserwowano pozytywnego wpływu konsumpcji alkoholu na długość życia. Autorzy podkreślają także, że populacje o największym średnim spożyciu alkoholu (np. Francja) charakteryzują się najwyższym wskaźnikiem jego nadużywania, a to zjawisko jednoznacznie wiąże się ze skróceniem oczekiwanej długości życia.

Podsumowanie

Uwzględniając doniesienia naukowe z ostatnich kilkunastu lat, można stwierdzić, że alkohol, poza dobrze znanymi zagrożeniami, może działać korzystnie na organizm, przede wszystkim zapobiegając chorobie niedokrwiennej serca oraz innym schorzeniom naczyniowym. Wpływ ten obserwuje się jednak tylko przy umiarkowanej konsumpcji, zazwyczaj rozumianej jako spożycie 1–2 drinków na dobę dla mężczyzn i 1 drinka na dobę dla kobiet; za szkodliwe uważa się jednorazowe spożywanie dużych ilości wysokoprocentowych napojów alkoholowych. Na podstawie wyników wielu dotychczasowych badań — zarówno eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych — wykazano, że polifenole zawarte w winach działają addycyjnie w stosunku do alkoholu w zakresie korzystnego wpływu na śmiertelność.

Nie uważa się za właściwe zalecanie alkoholu abstynentom, jednak nie ma żadnych udokumentowanych podstaw, by odradzać kieliszek wina lub innego napoju alkoholowego, również osobom z chorobami układu sercowo-naczyniowego, przywykłym do codziennych małych dawek alkoholu.

Prawdopodobnie Hennekens [33] ma rację, twierdząc, że różnica między konsumpcją małych ilości alkoholu każdego dnia i skumulowanym spożywaniem napojów alkoholowych, zwłaszcza wysokoprocentowych w dużych ilościach, może być różnicą pomiędzy zapobieganiem a przyczyną przedwczesnej śmierci.

Piśmiennictwo

1. Vogel A.R. Alcohol, heart disease, and mortality: a review. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2002; 3: 7–13.
2. Klatsky A.L., Friedman G.D., Siegelau A.B. i wsp. Alcohol consumption before myocardial infarction. Results from the Kaiser-Permanente epidemiologic study of myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.* 1974; 81: 294–301.
3. St. Leger A.S., Cochrane A.L., Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* 1979; 1: 1017–1020.
4. Doll R., Peto R., Hall E. i wsp. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observation on male British doctors. *Br. J. Med.* 1994; 309: 911–918.
5. Hoffmeister H., Schelp F.P., Mensink G.B. i wsp. The relationship between alcohol consumption, health indicators and mortality in the German population. *Int. J. Epidemiol.* 1999; 28: 1066–1072.

6. Farchi G., Fidanza F., Giampaoli S. i wsp. Alcohol and survival in the Italian rural cohorts of the Seven Countries Study. *Int. J. Epidemiol.* 2000; 29: 667–671.
7. Makela P., Valkonen T., Poikolainen K. Estimated numbers of deaths from coronary heart disease “caused” and “prevented” by alcohol: an example from Finland. *J. Stud. Alcohol.* 1997; 58: 455–463.
8. Rimm E.B., Williams P., Fosher K. i wsp. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease, meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br. J. Med.* 1999; 319: 1523–1528.
9. Corrao G., Rubbiati L., Bagnardi V. i wsp. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000; 10: 1505–1523.
10. Berger K., Ajani U.A., Kase C.S. i wsp. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of stroke among U.S. male physicians. *N. Eng. J. Med.* 1999; 341: 1557–1564.
11. Djousse L., Ellison C., Beiser A. i wsp. Alcohol consumption and risk of ischaemic stroke. The Framingham Study. *Stroke* 2002; 33: 907–912.
12. Hart C.L., Smith G.D., Hole D.J. i wsp. Alcohol consumption and mortality from all causes, coronary heart disease, and stroke: results from a prospective cohort study of Scottish men with 21 years of follow up. *Br. J. Med.* 1999; 318: 1725–1729.
13. Naimi T.S., Brown D.W., Brewer R.D. i wsp. Cardiovascular risk factors and confounders among non-drinking and moderate-drinking U.S. adults. *Am. J. Prev. Med.* 2005; 28: 369–373.
14. Nicholson A., Bobak M., Murphy M. i wsp. Alcohol consumption and increased mortality in Russian men and women: a cohort study based on the mortality of relatives. *Bull. World Health Organ.* 2005; 83: 812–819.
15. Chenet L., McKee M., Leon D. i wsp. Alcohol and cardiovascular mortality in Moscow; new evidence of a causal association. *J. Epidemiol. Comm. Health* 1998; 52: 772–774.
16. Chenet L., Britton A., Kalediene R. i wsp. Daily variations in deaths in Lithuania: the possible contribution of binge drinking. *Int. J. Epidemiol.* 2001; 30: 743–748.
17. Evans C., Chalmers J., Capewell S. i wsp. “I don’t like Mondays” — day of the week of coronary heart disease deaths in Scotland: study of routinely collected data. *Br. J. Med.* 2000; 320: 218–219.
18. Murray R.P., Connett J.E., Tyas S.L. i wsp. Alcohol volume, drinking pattern, and cardiovascular disease morbidity and mortality: is there a U-shaped function? *Am. J. Epidemiol.* 2002; 155: 242–248.
19. Mukamal K.J., Maclure M., Muller J.E. i wsp. Binge drinking and mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112: 3839–3845.
20. Kauhanen J., Kaplan G.A., Goldberg D.D. i wsp. Frequent hangovers and cardiovascular mortality in middle-aged men. *Epidemiology* 1997; 8: 310–314.
21. Leon D.A., Chenet L., Shkolnikov V.M. i wsp. Huge variation in Russian mortality rates 1984–1994: artefact, alcohol, or what? *Lancet* 1997; 350: 383–388.
22. WHO. Health for All database. Copenhagen 1998.
23. Britton A., McKee M. The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe: explaining the paradox. *J. Epidemiol. Community Health* 2000; 54: 328–332.
24. Gronbaek M., Deis A., Sorensen T.I. i wsp. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *Br. J. Med.* 1995; 310: 1165–1169.
25. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mahonen M. i wsp. Contribution of trends in survival and coronary event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO-MONICA Project populations. *Lancet* 1999; 353: 1574–1577.
26. Kuulasmaa K., Tunstall-Pedoe H., Dobson A. i wsp. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary event rates across the WHO-MONICA Project Populations. *Lancet* 2000; 355: 675–687.
27. Tunstall-Pedoe H., Vanuzzo D., Hobbs M. i wsp. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO-MONICA Project Populations. *Lancet* 2000; 355: 688–700.
28. Renaud S.C., Gueguen R., Siest G. i wsp. Wine, beer, and mortality in middle-aged men from eastern France. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 1865–1870.
29. Klatsky A.L., Friedman G.D., Armstrong M.A. i wsp. Wine, liquor, beer, and mortality. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 158: 585–595.
30. Rimm E.B., Klatsky A.L., Grobde D. i wsp. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *Br. J. Med.* 1996; 312: 731–736.
31. Tjonneland A., Gronbaek M., Stripp C. i wsp. Wine intake and diet in a random sample of 48763 Danish men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69: 49–54.
32. Criqui M.H., Ringel B.L. Does diet or alcohol explain the French paradox? *Lancet* 1994; 344: 1719–1723.
33. Hennekens C.H. Alcohol and premature mortality: a causal and preventive factor. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 1683–1684.