

Κατανάλωση αλκοόλ και καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια: Hellenic Heart Failure Study

Στυλιανός Χ. Ιωσηφίδης

Διαιτολόγος, Διατροφολόγος MSc

Χριστίνα Α. Χρυσοχόου

Έπιμελήτρια Α', Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ύπεύθυνη Μονάδας Καρδιακής Ύνεπάρκειας, «Ίπποκράτειο» Γ.Ν.Α, Έπιστημονική Ύπεύθυνη τής μελέτης Hellenic Heart Failure Study

Ανδρονίκη Κ. Φιλίππου

Διαιτολόγος, Διατροφολόγος MSc

Ματίνα Π. Κούβαρη

Διαιτολόγος, Διατροφολόγος MSc

Χαραλαμπία Κ. Κόσσυφα

Νοσηλεύτρια ΤΕ, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, «Ίπποκράτειο» Γ.Ν.Α

Λεμονιά Κ. Καλογήρου

Νοσηλεύτρια ΤΕ, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, «Ίπποκράτειο» Γ.Ν.Α

Ιωάννα Γ. Κοτσοπούλου

Φοιτήτρια Ύατρικής Σχολής Έθνικου Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Παναγιώτης Γ. Αγγελόπουλος

Ύατρος-Καρδιολόγος MD

Δημοσθένης Β. Παναγιωτάκος

Άν Πρύτανης Οικονομικού Προγραμματισμού, Έρευνας και Ανάπτυξης του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου, Καθηγητής Βιοστατιστικής-Επιδημιολογίας τής Διατροφής, Σχολή Έπιστημών Ύγείας και Άγωγής, Τμήμα Έπιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ελευθέριος Γ. Τσιάμης

Άν. Καθηγητής, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, «Ίπποκράτειο» Γ.Ν.Α

Δημήτριος Π. Τούσουλης

Καθηγητής Καρδιολογίας, Διευθυντής Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, «Ίπποκράτειο» Γ.Ν.Α

Είσαγωγή

Οί άπόψεις για τήν κατανάλωση αλκοόλ διίστανται σε ό,τι άφορά τή δημόσια ύγεία, καθώς στη βιβλιογραφία τονίζονται τόσο οί άρνητικές όσο και οί εύεργετικές επίδράσεις του. Ο δίχασμός αυτός έγκειται σε μιá πληθώρα

παραγόντων, όπως ή συχνότητα (έλαφριά, μέτρια και ύπερμετρη) και ή ποσότητα κατανάλωσης, αλλά και τó είδος του αλκοολούχου ποτού (κρασί, μύρα, άποσταγμένο). Έπιπροσθέτως, φαίνεται να ύπάρχει άλληλεπίδραση του γενετικού ύποστρώματος του άτόμου με τήν κατανάλω-

ση αλκοόλ στην υγεία του.¹

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Όργανισμό Υγείας, η υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ (≥ 15 μερίδες ποτού ανά ημέρα για τους άνδρες και ≥ 8 μερίδα ποτού ανά ημέρα για τις γυναίκες) έχει συνδεθεί με πάνω από 200 ασθένειες και με περίπου 2,5 εκατομμύρια θανάτους κάθε χρόνο ανά τον κόσμο.^{2,3} Ωστόσο, η ελαφριά προς μέτρια κατανάλωση (1-2 μερίδες ποτού ανά ημέρα για τους άνδρες και 1 μερίδα ποτού ανά ημέρα για τις γυναίκες) έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, σακχαρώδους διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, έγκεφαλικού επεισοδίου και όλικής θνησιμότητας. Αντίστοιχα αποτελέσματα έχουν προκύψει στη βιβλιογραφία αναφορικά και με την καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας στον κλάδο της υγείας με πάνω από 26 εκατομμύρια νοσούντες σε παγκόσμιο επίπεδο.^{4,5} Πιο συγκεκριμένα, πολλές προοπτικές μελέτες αναδεικνύουν ότι η ελαφριά προς μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας. Από την άλλη πλευρά, η υπέρμετρη κατανάλωση έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου αυτού. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία που υποστηρίζουν τις ευεργετικές δράσεις από την κατανάλωση αλκοόλ στη δευτερογενή πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας.⁶

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 8 προοπτικών μελετών, διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του κινδύνου για ΚΑ. Ο συνολικός αριθμός του δείγματος ήταν 202.378 και η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας ανερχόταν σε 6.211 περιστατικά. Αναλυτικότερα, φάνηκε ότι η ελαφριά προς μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (< 14 μερίδες ποτού ή $< 168g$ αιθανόλης ανά εβδομάδα) οδήγησε σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας κατά 15%, σε σχέση πάντοτε με τους συμμετέχοντες που δεν κατανάλωναν αλκοόλ.⁷

Η σχέση της κατανάλωσης αλκοόλ με την ΚΑ συνιστά ένα αντικείμενο μελέτης που έχει αναδυθεί τα τελευταία έτη. Οι περισσότερες μελέτες, που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα, εξετάζουν την συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ τα δεδομένα σε επίπεδο δευτερογενούς πρόλη-

ψης είναι περιορισμένα.^{6,8} Συνεπώς, ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η επίδραση της χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ στην δεκαετή πρόγνωση ασθενών που υπέστησαν ΟΣΣ, λαμβάνοντας υπ' όψιν διατροφικές και συμπεριφοριστικές συνήθειες, καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, καθώς και την εμφάνιση συστολικής δυσλειτουργίας της άριστερης κοιλίας.

Μεθοδολογία

Η μελέτη Hellenic Heart Failure αποτελεί μιὰ προοπτική μελέτη διάρκειας δέκα ετών, η οποία είχε ως σκοπό την αξιολόγηση ποικίλων κοινωνικοδημογραφικών, συμπεριφοριστικών, κλινικών και βιοχημικών παραγόντων σε ασθενείς που υπέστησαν ΟΣΣ. Η παρούσα μελέτη εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή της Α' Καρδιολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Έλσίνκι (1989) του Παγκόσμιου Ιατρικού Συνδέσμου. Περισσότερες λεπτομέρειες έχουν περιγραφεί και σε άλλες δημοσιευμένες εργασίες της μελέτης και συνοψίζονται ακόλουθως.^{9,10,11}

Δείγμα μελέτης

Από το 2006 έως το 2009 εντάχθηκαν στη μελέτη 1.000 διαδοχικοί ασθενείς με ΟΣΣ, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην Α' Καρδιολογική Πανεπιστημιακή Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών (Γ.Ν.Α.) Ίπποκράτειου. Κατά τον δεκαετή επανέλεγκο, ο οποίος πραγματοποιήθηκε μεταξύ του 2015 και του 2016, βρέθηκαν 745 ασθενείς (78% άνδρες, ηλικίας 64 ± 13 ετών), για τους οποίους συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με την πορεία της υγείας τους. Από τους ασθενείς αυτούς οι 502 παρουσίασαν για πρώτη φορά ΟΣΣ, ενώ οι 243 είχαν γνωστό ιστορικό στεφανιαίας νόσου.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς με γνωστά χρόνια νεοπλασματικά και συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα, ασθενείς που δεν επιβίωσαν μετά από 48 ώρες, ασθενείς με αδυναμία επικοινωνίας ή/και συνεργασίας, με ιστορικό αλκοολισμού και τέλος ασθενείς με σοβαρού βαθμού ήπατοπάθεια (κίρρωση).

Διάγνωση όξέος στεφανιαίου συνδρόμου

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο περιστατικά με διάγνωση ΟΣΣ (όξυ έμφραγμα του μυο-

καρδίου ή άσταθής στηθάγχης). Πιο συγκεκριμένα, τὸ ἔμφραγμα τοῦ μυοκαρδίου ὁρίστηκε μὲ γνώμονα τὶς τελευταῖες κατευθυντήριες ὁδηγίες,¹² ἐνῶ ἡ ἀσταθῆς στηθάγχη ὁρίστηκε μὲ βάση τὴν ἐμφάνιση ἑνὸς ἢ περισσότερων στηθαγχικῶν ἐπεισοδίων σὲ συνθήκες ἡρεμίας ἐντὸς τῶν προηγούμενων 48 ὥρων, σὲ ἀντιστοιχία μὲ τὴν κλάση III τῆς ταξινόμησης κατὰ Braunwald.¹³

Κλινικὲς καὶ βιοχημικὲς μετρήσεις στὴν ἔναρξη τῆς μελέτης

Σὲ ὅλους τοὺς ἀσθενεῖς καταγράφηκε ἓνα λεπτομερὲς ἀτομικὸ καὶ οἰκογενειακὸ ἱστορικὸ. Οἱ ἀσθενεῖς ἐρωτήθηκαν γιὰ ἐνδεχόμενη προηγούμενη νοσηλεία ἐξαιτίας καρδιαγγειακῆς νόσου (στεφανιαία νόσο, ὀξὺ στεφανιαῖο σύνδρομο, ἀγγειακὸ ἐγκεφαλικὸ ἐπεισόδιο). Ἐπιπλέον, ἐκτιμήθηκε ἡ ὑπαρξη ὑπέρτασης (ἐπίπεδα ἀρτηριακῆς πίεσης > 140/90mmHg), ὑπερχοληστερολαιμίας (ἐπίπεδα χοληστερόλης πλάσματος >200mg/dL) καὶ σακχαρώδους διαβήτη (ἐπίπεδα γλυκόζης νηστείας >125mg/dL). Τέλος, συλλέχθηκαν πληροφορίες γιὰ τὴ λήψη φαρμάκων ἢ γιὰ τὴν τήρηση κάποιας εἰδικῆς διαίτας γιὰ τὴν ἀντιμετώπιση τῶν παραπάνω.

Δημογραφικά, ἀνθρωπομετρικά καὶ συμπεριφοριστικά χαρακτηριστικά στὴν ἔναρξη τῆς μελέτης

Στὰ δημογραφικὰ χαρακτηριστικὰ ἐντάχθηκαν ἡ ἡλικία καὶ τὸ φύλο τῶν ἀσθενῶν. Ἀναφορικὰ μὲ τὰ ἀνθρωπομετρικά, τὸ βάρους (kg) καὶ τὸ ὕψος (cm) ἀξιολογήθηκαν μὲ βάση τὰ λεγόμενα τῶν ἀσθενῶν, καθότι λόγω τῆς ἐπιβαρυνμένης κατάστασής τους ἦταν δύσκολη ἡ πραγματοποίηση μετρήσεων. Τὰ παραπάνω ἀξιολογήθηκαν μὲ ἀκρίβεια 100g καὶ 0,5cm ἀντίστοιχα. Πέρα ἀπὸ αὐτὰ, ὑπολογίστηκε ὁ Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) μὲσω τοῦ τύπου (Βάρους)/(ῶψος)² (Βάρους: kg καὶ ῶψος: m).

Γιὰ τὴν καταγραφή τῆς κατανάλωσης ἀλκοὸλ χρησιμοποιήθηκε ἔγκυρο ἡμιποσοτικὸ ἐρωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Ἡ κατανάλωση ἀλκοὸλ μετρήθηκε ἀνὰ ποτῆρι χωρητικότητας 100 mL, στὸ ὁποῖο θεωρήθηκε ὅτι ἡ συγκέντρωση τῆς αἰθανόλης εἶναι 12g. Ἡ ἡμερησία συχνότητα κατανάλωσης χωρίστηκε σὲ τρεῖς κατηγορίες: μηδενικὴ κατανάλωση, ἐλαφρῖα

πρὸς μέτρια κατανάλωση (1-2 ποτῆρια/ἡμέρα) καὶ ὑπέρμετρη κατανάλωση (≥3 ποτῆρια/ἡμέρα). Τέλος, οἱ ἀσθενεῖς ἐρωτήθηκαν γιὰ τὸ εἶδος ἀλκοολούχου ποτοῦ ποὺ κατανάλωναν (μπύρα, κόκκινο κρασί, λευκὸ κρασί, οὐίσκι, βότκα, οὔζο, τσίπουρο).

Ὡς φυσικὰ δραστήρια ἄτομα ὁρίστηκαν οἱ ἀσθενεῖς ποὺ συμμετεῖχαν σὲ ὅποιαδήποτε μορφή ἄσκησης, εἴτε ψυχαγωγικὰ εἴτε ἐπαγγελματικά, γιὰ τουλάχιστον μιὰ φορὰ τὴν ἐβδομάδα στὴ διάρκεια ἑνὸς ἔτους. Οἱ ὑπόλοιποι ἀσθενεῖς θεωρήθηκε ὅτι ἔχουν μιὰ καθιστικὴ ζωὴ. Ὡς ἐνεργοὶ καπνιστὲς ὁρίστηκαν αὐτοὶ ποὺ κάπνιζαν τουλάχιστον ἓνα τσιγάρο τὴν ἡμέρα ἢ ὅσοι διέκοψαν τὸ κάπνισμα μέσα στοὺς προηγούμενους δώδεκα μῆνες. Τέλος, ὁ βαθμὸς προσκόλλησης στὸ μεσογειακὸ διατροφικὸ πρότυπο ἐκτιμήθηκε μὲσω τοῦ δείκτη MedDietScore (εὔρος τιμῶν 0-55).¹⁴

Καταληκτικὰ σημεῖα στὴ δεκαετία

Ὡς καταληκτικὰ σημεῖα τῆς μελέτης ὁρίστηκαν τὸ μικτὸ σημεῖο θανάτου (θάνατος ἀπὸ καρδιαγγειακὴ νόσο ἢ ἄλλη αἰτία) καὶ ἡ ἐπανανοσηλεία λόγω μὴ θανατηφόρου ΟΣΣ.

Στατιστικὴ ἀνάλυση

Οἱ συνεχεῖς μεταβλητὲς παρουσιάζονται μὲ τὴ μορφή μέσου ὄρου ± τυπικῆς ἀπόκλισης, ἐνῶ οἱ κατηγορικὲς μεταβλητὲς παρουσιάζονται ὡς σχετικὲς συχνότητες (%). Οἱ συσχετίσεις ἀνάμεσα στὶς συνεχεῖς μεταβλητὲς, οἱ ὁποῖες ἀκολουθοῦσαν τὴν κανονικὴ κατανομὴ (Δείκτης Μάζας Σώματος, MedDietScore, κλάσμα ἐξώθησης, γλυκόζης νηστείας καὶ ἡλικία) ἐκτιμήθηκαν μὲ τὸ στατιστικὸ κριτήριον t-test τοῦ Student γιὰ ἀνεξάρτητα δείγματα. Ὁ ἔλεγχος γιὰ τὴν κατανομὴ πραγματοποιήθηκε μὲ τὸ P-P plot καὶ ἡ ἰσότητα τῶν διακυμάνσεων μὲ τὸ Levene's test. Γιὰ τὶς ἀντίστοιχες συσχετίσεις τῶν κατηγορικῶν μεταβλητῶν (μηδενικὴ, ἐλαφρῖα πρὸς μέτρια καὶ ὑπέρμετρη κατανάλωση ἀλκοὸλ, φύλο, φυσικὴ δραστηριότητα, ἐνεργοὶ καπνιστὲς, ἱστορικὸ ὑπέρτασης, ὑπερχοληστερολαιμίας καὶ σακχαρώδους διαβήτη καὶ οἰκογενειακὸ ἱστορικὸ καρδιαγγειακῆς νόσου) χρησιμοποιήθηκε τὸ στατιστικὸ κριτήριον χ^2 τοῦ Pearson.

Ἡ ἐκτίμηση τῆς δεκαετοῦς πρόγνωσης ΟΣΣ σὲ ἀσθενεῖς μὲ ΚΑ ἔγινε μὲσω μοντέλων πολλα-

πλής λογιστικής παλινδρόμησης σύμφωνα με τη συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ. Ύπ' ὄψιν λήφθηκαν κοινωνικοδημογραφικά, κλινικά και συμπεριφοριστικά χαρακτηριστικά τῶν ἀσθενῶν τοῦ δείγματος. Τὰ ἀποτελέσματα παρουσιάζονται ὡς σχετικὸς λόγος (ΣΛ) μαζί με τὰ 95% διαστήματα ἐμπιστοσύνης (95%ΔΕ). Οἱ στατιστικὲς ἀναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στὸ SPSS 18 (IBM SPSS inc; Ἀθήνα, Ἑλλάδα).

Ἀποτελέσματα

Ἀπὸ τὰ 745 άτομα, ποὺ βρέθηκαν κατὰ τὴ διάρκεια τῆς δεκαετίας, τὰ 408 (ἄνδρες: 75%, $p=0.04$) ἐκδήλωσαν ΟΣΣ. Ἡ στατιστικὴ ἀνάλυση, ἀναφορικὰ μετὰ τὴ συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ στὴν ἀρχὴ τῆς μελέτης, ἔδειξε ὅτι τὸ 57% τῶν ἀσθενῶν δὴλωσε μηδενικὴ κατανάλωση, τὸ 30% μιὰ ἐλαφρὴ πρὸς μέτρια κατανάλωση (1-2 μερίδες ποτοῦ ἢ 12-24g αἰθανόλης ἀνὰ ἡμέρα) καὶ τὸ 13% ὑπέμετρη κατανάλωση (≥ 3 μερίδες ποτοῦ ἢ $\geq 36g$ αἰθανόλης ἀνὰ ἡμέρα). Στὸν **Πίνακα 1** παρουσιάζονται τὰ κοινωνικοδημογραφικά, κλινικά καὶ συμπεριφοριστικά χαρακτηριστικά τῶν δύο ομάδων, τὰ ὁποῖα ἔχουν χωριστεῖ μετὰ βία τὴν πρόκληση ἢ μὴ νέου ΟΣΣ στὴ δεκαετία. Ὅσον ἀφορᾷ στὶς συχνότητες κατανάλωσης αλκοόλ (μηδενικὴ, ἐλαφρὴ πρὸς μέτρια καὶ ὑπέμετρη), αὐτὲς δὲν φάνηκε νὰ διαφέρουν μετὰ τῶν ἀσθενῶν ποὺ ἐκδήλωσαν ἢ ὄχι ΟΣΣ. Οἱ ἀσθενεῖς μετὰ ΟΣΣ, σὲ ἀντίθεση μετὰ ἐκείνους ποὺ δὲν τὸ ἐκδήλωσαν, εἶχαν μεγαλύτερο μέσο ὄρο ἡλικίας καὶ γλυκόζης νηστείας καὶ μεγαλύτερη πιθανότητα νὰ ἔχουν συστολικὴ δυσλειτουργία ἀριστερῆς κοιλίας, σακχαρώδη διαβήτη, ἀρτηριακὴ ὑπέρταση καθὼς καὶ μιὰ καθιστικὴ ζωὴ. Ἀντίθετα, παρουσίασαν μικρότερο κλάσμα ἐξώθησης καὶ εἶχαν μικρότερη πιθανότητα νὰ εἶναι ἄντρες καὶ νὰ ἔχουν ὑποβληθεῖ σὲ ἐπαναμιάτωση. Καμία στατιστικὴ σημαντικὴ διαφορὰ δὲν παρατηρήθηκε ἀνάμεσα στὶς δύο ὑποομάδες ὡς πρὸς τὰ ὑπόλοιπα χαρακτηριστικά.

Στὸν **Πίνακα 2** παρουσιάζεται ἡ σχέση ἀνάμεσα στὴ συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ καὶ τὸν δεκαετὴ κίνδυνο πρόκλησης νέου ΟΣΣ. Ὅπως παρατηρεῖται, οἱ ἀσθενεῖς ποὺ εἶχαν ἐλαφρὴ πρὸς μέτρια κατανάλωση αλκοόλ εἶχαν 37% μικρότερο κίνδυνο πρόκλησης τοῦ συνδρόμου στὴν δεκαετία, συγκριτικὰ μετὰ αὐτοὺς ποὺ κατανάλω-

ναν ὑπέμετρη αλκοόλ ($p=0.054$). Σχετικὰ μετὰ τὴν μηδενικὴ κατανάλωση αλκοόλ, δὲν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικὴ σημαντικὴ σχέση ὡς πρὸς τὴν πρόκληση ἢ μὴ νέου ΟΣΣ στὴν δεκαετία, συγκριτικὰ μετὰ τὴν ὑπέμετρη κατανάλωση. Ύπ' ὄψιν λήφθηκαν ἡ ἡλικία, τὸ φύλο, ὁ δείκτης μάζας σώματος, τὸ ἱστορικὸ ὑπέρτασης καὶ ὑπερχοληστερολαμίας, ἡ γλυκόζη νηστείας, τὸ κλάσμα ἐξώθησης, ἡ φυσικὴ δραστηριότητα καὶ τὸ κάπνισμα. Ὅστόσο, δὲν φάνηκε νὰ ὑπάρχει στατιστικὴ σημαντικὴ διαφορὰ μετὰ τῆς ἐλαφρῆς πρὸς μέτρια κατανάλωσης καὶ τῆς μηδενικῆς κατανάλωσης αλκοόλ ἀναφορικὰ μετὰ πρόκληση νέου ΟΣΣ στὴν δεκαετία. Ἀκόμη, ὕστερα ἀπὸ διερεύνηση δὲν προέκυψε κάποια στατιστικὴ σημαντικὴ σχέση μετὰ τῶν συγκεκριμένων ἀλκοολούχων ποτῶν καὶ τοῦ μειωμένου κινδύνου ἐμφάνισης ΟΣΣ. Τέλος, δὲν παρατηρήθηκε στατιστικὴ σημαντικὴ σχέση ἀναφορικὰ μετὰ τὴν κατανάλωση αλκοόλ, οὔτε στὴν ομάδα μετὰ ἱστορικὸ ΟΣΣ, ἀλλὰ οὔτε καὶ στὴν ομάδα μετὰ πρωτοεμφανιζόμενο ΟΣΣ.

Συζήτηση

Τὰ εὐρήματα τῆς συγκεκριμένης ἐργασίας ἀναδεικνύουν ὅτι ἡ ἐλαφρὴ πρὸς μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (1-2 μερίδες ποτοῦ ἢ 12-24g αἰθανόλης ἀνὰ ἡμέρα) σχετίζεται μετὰ χαμηλότερο κίνδυνο ἐμφάνισης νέου ἐπεισοδίου ΟΣΣ σὲ ἀσθενεῖς μετὰ ΚΑ στὴν 10ετία, συγκριτικὰ μετὰ τὴν ὑπέμετρη κατανάλωση. Ἀκόμη πιὸ σημαντικὸ εἶναι τὸ εὕρημα ποὺ θέλει τὴν τακτικὴ ἐλαφρὴ πρὸς μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, ὡς διατροφικὴ συνήθεια, νὰ μὴ διαφέρει στατιστικὰ σημαντικὰ μετὰ τὴν μηδενικὴ κατανάλωση, ὡς πρὸς τὴν πρόγνωση ΟΣΣ. Ἀνεξάρτητα ἀπὸ τοὺς ὑπάρχοντες περιορισμούς, ἡ μελέτη αὐτὴ βασίζεται σὲ προοπτικὸ σχεδιασμὸ καὶ τὰ ἀποτελέσματά της θὰ μπορούσαν νὰ δραματίσουν σημαντικὸ ρόλο στὴν δευτερογενῆ πρόληψη στεφανιαίων ἀσθενῶν μετὰ ΚΑ καθότι προβάλλουν τὸ αλκοόλ ὡς ἀντικείμενο περαιτέρω ἔρευνας στὸ πλαίσιο διαχείρισης τῆς νόσου.

Στὴν βιβλιογραφία ἔχουν ἀποδοθεῖ πολλοὶ πιθανοὶ μηχανισμοὶ γιὰ τὴν δράση τῆς ἐλαφρῆς πρὸς μέτρια κατανάλωσης αλκοόλ στὴν ΚΑ καὶ γενικότερα στὰ καρδιαγγειακὰ νοσήματα, οἱ ὁποῖοι στοχεύουν κυρίως στὴν ἀντιμετώπιση τῶν παραγόντων κινδύνου αὐτῶν. Κάποιοι ἀπὸ αὐτοὺς ἔχουν μελετηθεῖ περισσότερο, ἐνῶ κάποιοι

Πίνακας 1: Κοινωνικοδημογραφικά, κλινικά και συμπεριφοριστικά χαρακτηριστικά ασθενών με ΟΣΣ, στην έναρξη τής μελέτης

	Σύνολο	Έπεισόδιο ΟΣΣ στη 10ετία		P
		Ναι	Όχι	
Παράγοντες στην έναρξη τής μελέτης	n=745	n=408	n=337	
Κατανάλωση αλκοόλ, %	44	45	43	0.58
Μηδενική κατανάλωση αλκοόλ, %	57	55	59	0.21
Έλαφριά-μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, %	30	33	26	0.21
Υπέμετρη κατανάλωση αλκοόλ, %	13	12	15	0.21
Ύλικία, έτη (TA)	65 (13)	68 (12)	62 (13)	0.00
Άντρες, %	78	75	81	0.04
Κλάσμα εξώθησης, % (TA)	43.2 (11.1)	41.2 (11,4)	45.6 (10.2)	0.00
Έπαναμιάτωση (%)	59	53	66	0.00
Συστολική δυσλειτουργία άριστερης κοιλίας (%)	47	52	35	0.00
Δείκτης Μάζας Σώματος, kg/m ² (TA)	28.06 (5)	27.70 (4.65)	28.53 (5.38)	0.06
MedDietScore, εύρος 0-55 (TA)	18.36 (4.18)	18.17 (4.34)	18.6 (3,94)	0.38
Φυσική δραστηριότητα, %	60	55	65	0.02
Κάπνισμα, %	70	68	73	0.22
Ίστορικό υπέρτασης, %	63	67	59	0.03
Ίστορικό υπερχοληστερολαιμίας, %	80	78	82	0.28
Ίστορικό σακχαρώδους διαβήτη, %	62	67	56	0.002
Γλυκόζη νηστείας, mg/dl, (TA)	157.31 (83.54)	165.73 (91.2)	147.33 (72.31)	0.002
Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, %	40	42	39	0.38

Η παρουσίαση των δεδομένων γίνεται με την χρήση μέσου όρου (τυπικής απόκλισης). Οί τιμές p-value λήφθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό κριτήριο Students' t-test για ανεξάρτητα δείγματα για τις μεταβλητές ηλικία, δείκτης μάζας σώματος, MedDietScore, γλυκόζη νηστείας και κλάσμα εξώθησης και το στατιστικό κριτήριο Pearson's chi square για τις μεταβλητές κατανάλωση αλκοόλ, φύλο, φυσική δραστηριότητα, κάπνισμα, συστολική δυσλειτουργία άριστερης κοιλίας, έπαναμιάτωση, ιστορικό υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, σακχαρώδους διαβήτη και οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου.

Άλλοι χρειάζονται περισσότερη διερεύνηση. Αρχικά έχει επανειλημμένως φανεύει, ότι η κατανάλωση αλκοόλ επιδρά στο λιπιδαιμικό προφίλ. Από πρόσφατη μετα-ανάλυση φάνηκε ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ συσχετίστηκε με αύξημένη συγκέντρωση λιποπρωτεΐνης ύψηλης πυκνότητας

(HDL).¹⁵ Η δράση αυτή φαίνεται ότι οφείλεται στο μεγαλύτερο ποσοστό μεταφοράς των HDL άπολιποπρωτεϊνών από A-I και από A-II, κυρίως από το ήπαρ, αλλά και από άλλους ιστούς προς το πλάσμα του αίματος, αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα τής HDL.¹⁶ Άλλη μιὰ μετα-ανάλυση υποδεικνύει

Πίνακας 2: Αποτελέσματα από πολυπαραγοντικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, το οποίο εκτιμά την δεκαετή πρόγνωση ΟΣΣ σε ασθενείς με ΚΑ σύμφωνα με την συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ (n=745)

	Μοντέλο 1	Μοντέλο 2	Μοντέλο 3
Παράγοντες στην έναρξη τής μελέτης	Odds ratio (95% I)	Odds Ratio (95% I)	Odds ratio (95% I)
Μηδενική vs υπέρμετρη κατανάλωση	0.70 (0.54,1.35)	0.91 (0.47,1.73)	0.86 (0.45,1.66)
Έλαφριά-μέτρια vs υπέρμετρη κατανάλωση	0.64 (0.42,0.98)	0.65 (0.41,1.03)	0.63 (0.40,1.01)
Ήλικία (ανά έτος)	1.04 (1.03,1.06)	1.04 (1.02,1.05)	1.04 (1.02,1.05)
Άνδρες φύλο (ναί/όχι)	0.86 (0.54,1.35)	0.90 (0.55,1.45)	0.99 (0.60,1.62)
Δείκτης Μάζας Σώματος (ανά 1 kg/m ²)		0.98 (0.94,1.02)	0.97 (0.93,1.01)
Ίστορικό υπέρτασης(ναί/όχι)		1.35 (0.88,2.06)	1.36 (0.89,2.09)
Ίστορικό υπερχοληστερολαμίας(ναί/όχι)		1.00 (0.61,1.63)	1.11 (0.67,1.83)
Γλυκόζη νηστείας (ανά 1 mg/dl)		1.00 (0.998,1.004)	1.00 (0.998,1.004)
Κλάσμα εξέθησης (ανά 1%)		0.97 (0.95,0.98)	0.97 (0.95,0.99)
Φυσική δραστηριότητα (ναί/όχι)			0.69 (0.46,1.05)
Κάπνισμα (ναί/όχι)			0.93 (0.59,1.44)

ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη,¹⁷ καθώς έχει βρεθεί ότι αυξάνει την ινσουλινοευαισθησία.¹⁸ Αντίστοιχα, πρόσφατη μελέτη ανέδειξε τα ίδια αποτελέσματα, όμως μόνο για άτομα που κατανάλωναν κρασί και μπύρα.¹⁹ Σε προαναφερθείσα μετα-ανάλυση φάνηκε ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα ινωδογόνου.¹⁵ Επιπρόσθετα, υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα, τα οποία υποστηρίζουν ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να βελτιώσει την ένδοθηλιακή λειτουργία, να αναστείλει την φλεγμονή, να επηρεάσει την συσσώρευση αίμοπεταλίων και άλλων πηκτικών παραγόντων και να αυξήσει την συγκέντρωση του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου στο αίμα.⁶ Η προοπτική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ ανέδειξε μια σχέση τύπου J μεταξύ τής κατανάλωσης αλκοόλ και όρισμένων βιοδεικτών (ολική χοληστερόλη, HDL, απολιποπρωτείνες Α1 και Β, τριγλυκερίδια, γλυκόζη νηστείας, ομοκυστεΐνη και C-άντιδρώσα πρωτεΐνη). Οί πιό ευεργετικές τιμές των παραπάνω παρατηρήθηκαν όταν η κατανάλωση αλκοόλ

κυμαινόταν από 100-200 mL (12% αιθανόλη).^{20,21} Λαμβάνοντας υπ' όψιν όλα τα παραπάνω, αναμένεται ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ οδηγεί σε μειωμένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, το οποίο αποτελεί την βασικότερη αιτία πρόκλησης τής καρδιακής ανεπάρκειας. Πρόσφατη μετα-ανάλυση υποστηρίζει αυτήν την υπόθεση.²² Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι όλες οι παραπάνω ευεργετικές δράσεις του αλκοόλ φαίνεται να εξασθενούν μέσα σε 24 ώρες.⁴ Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι οι θετικές αυτές επιδράσεις αφορούν άτομα στα οποία έχουν μια σταθερή κατανάλωση αλκοόλ (έλαφριά ή μέτρια) και όχι άτομα τα οποία το καταναλώνουν περιστασιακά.

Πάραυτα, τα επιστημονικά δεδομένα, που εξετάζουν την κατανάλωση αλκοόλ στη δευτερογενή πρόληψη τής καρδιακής ανεπάρκειας, είναι περιορισμένα. Η πολυκεντρική, διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (GISSI-HF) διερεύνησε σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ τη συνδυαστική επίδραση τής ημερήσιας χορήγησης 1g ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε 3.494 ασθενείς ή εικονικού φάρμακου σε 3.481 ασθενείς, καθώς

και την επίδραση της ημερήσιας χορήγησης 10mg ροσουβαστατίνης σε 2.285 ασθενείς ή εικονικού φάρμακου σε 2.289 ασθενείς, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια για την λήψη στατίνης. Επιπρόσθετα μελετήθηκε και η πιθανή συσχέτιση της κατανάλωσης κρασιού με την κλινική έκβαση των ασθενών αυτών. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες με βάση την συχνότητα κατανάλωσης κρασιού, δηλαδή μηδενική, περιστασιακή, ελαφριά προς μέτρια (1-2 ποτήρια κρασιού/ήμέρα) και υπέρμετρη (≥ 3 ποτήρια κρασιού/ήμέρα) κατανάλωση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΚΑ, που είχαν μια μέτρια κατανάλωση κρασιού (1-2 ποτήρια κρασιού/ήμέρα), παρουσίαζαν σημαντικά καλύτερη αντίληψη για την υγεία τους, μικρότερο έπιπολασμό κατάθλιψης και μειωμένη αγγειακή φλεγμονή. Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα δεν φάνηκε να βελτιώνονται περαιτέρω στα τέσσερα χρόνια της κλινικής δοκιμής.²³ Παρομοίως, άλλη μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με εικονικό φάρμακο (PHS II) μελέτησε την επίδραση τριών σκευασμάτων διατροφής (Βιταμίνη Ε, Βιταμίνη C και σκεύασμα πολυβιταμινών) στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων σε αμερικανούς άνδρες ιατρούς. Επιπλέον εξετάστηκε, αν η κατανάλωση αλκοόλ συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο θανάτου σε 449 άνδρες ασθενείς με ΚΑ. Προσδιορίστηκε η ποσότητα κατανάλωσης μπύρας (ποτήρι, μπουκάλι), κρασιού (ποτήρι των 120ml) λικέρ, ούισκι, τζίν, βότκα και άλλα (ποτήρι, σφηνάκι). Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε 4 ομάδες ανάλογα με την συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ (μηδενική κατανάλωση, <1 μερίδα ποτού/ήμέρα, 1-2 μερίδες ποτού/ήμέρα και >3 μερίδες ποτού/ήμέρα). Βρέθηκε ότι υπάρχει μια σχέση τύπου J μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και της θνησιμότητας σε άνδρες ασθενείς με ΚΑ, χωρίς όμως να συσχετίζεται ταυτόχρονα με κάποιο συγκεκριμένο τύπο αλκοόλ (κρασί, μπύρα, αποστάγματα). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ο κίνδυνος ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένος κατά 40% [(95%ΔΕ) (0.40,0.88)] μόνο στα άτομα που κατανάλωναν 1-2 μερίδες ποτού/ήμέρα.²⁴ Τέλος, στην προοπτική μελέτη OPTIMAL, η οποία διήρκησε περίπου 3 έτη, εκτίμησε την σχέση της κατανάλωσης αλκοόλ με την θνησιμότητα από κάθε αιτία, την καρδιαγγειακή θνησι-

μότητα και την νοσηλεία μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου σε 5.477 ασθενείς με ΚΑ. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες με βάση την συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ: μηδενική, μέτρια (1-7 μερίδες ποτού την εβδομάδα) και υπέρμετρη (>7 μερίδες ποτού/εβδομάδα) κατανάλωση. Συμπερασματικά, ύστερα από προσαρμογή σε ηλικία και το κάπνισμα, φάνηκε ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (1-7 μερίδες ποτού την εβδομάδα) οδήγησε σε μειωμένο κίνδυνο θανάτου από κάθε αιτία κατά 24% [(95%ΔΕ) (0.66-0.88)], καρδιαγγειακού θανάτου κατά 26% και επανανοσηλείας λόγω εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 8%, σε σύγκριση με αυτούς που δεν κατανάλωναν αλκοόλ. Δεν παρατηρήθηκε να υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ της υπέρμετρης και της μηδενικής κατανάλωσης αλκοόλ στην επιβίωση των ασθενών.²⁵

Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες οι οποίες δεν κατέληξαν σε συσχέτιση μεταξύ της ελαφριάς προς μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ και της καλύτερης έκβασης των ασθενών με ΚΑ. Στην προοπτική μελέτη OGRC διερευνήθηκε η επίδραση της μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ στην δωδεκαετή θνησιμότητα σε 947 ασθενείς με ή χωρίς χρόνια ΚΑ. Οι ασθενείς, οι οποίοι κατανάλωναν αλκοόλ (42%), χωρίστηκαν σε ομάδες με βάση την ποσότητα κατανάλωσης κρασιού ($\leq 250\text{mL}$, 251-500mL, >500mL, με περιεκτικότητα σε αιθανόλη περίπου 12%) ανά ημέρα. Ασθενείς, που κατανάλωναν μπύρα ή λικέρ, αποκλείστηκαν από την ανάλυση. Προέκυψε ότι η μέτρια κατανάλωση κρασιού ($\leq 250\text{mL}/\text{ημέρα}$) συσχετίστηκε με 21% [(95%ΔΕ) (0.66,0.95)] μικρότερο κίνδυνο θνησιμότητας, απουσία χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και με 29% [(95%ΔΕ) (1.05,1.97)] μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας, παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας.²⁶ Τέλος, σε μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (SAVE) εκτιμήθηκε η επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ στην ανάπτυξη συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας σε 2.231 ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία άριστης κοιλίας (κλάσμα εξώθησης <40%) μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε ομάδες με βάση την κατανάλωση αλκοόλ στην έναρξη της μελέτης: μηδενική, ελαφριά προς μέτρια (1-10 μερίδες ποτού/εβδομάδα) και υπέρμετρη (>10 μερίδες ποτού/

έβδομάδα) κατανάλωση. Στοιχεία για την κατανάλωση αλκοόλ συλλέχθηκαν και τρεις μήνες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Βρέθηκε ότι η έλαφριά προς μέτρια κατανάλωση αλκοόλ σε ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία άριστερης κοιλίας δεν συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με αύξηση ή μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας, συγκριτικά με την μηδενική κατανάλωση. Αντίστοιχα, καμία στατιστικά σημαντική σχέση δεν προέκυψε σε ότι αφορά την υπέρμετρη κατανάλωση και την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας.²⁷

Περιορισμοί

Πέραν του βασικού δυνατού σημείου της μελέτης, που αναφέρθηκε παραπάνω, υπάρχουν και όρισμένοι περιορισμοί. Ένας κύριος περιορισμός είναι ότι ο σχεδιασμός της μελέτης δεν επιτρέπει την διερεύνηση της κατανάλωσης αλκοόλ σε επίπεδο μηχανισμών και έτσι δεν μπορούν να εξαχθούν αποτελέσματα δράσης-αντίδρασης. Ακόμα, έναν περιορισμό αποτελεί η πιθανή αλλαγή των διατροφικών συνηθειών, συμπεριλαμβανομένου και του αλκοόλ κατά την δεκαετή παρακολούθηση.

Συμπεράσματα

Η συγκεκριμένη εργασία ενισχύει τα υπάρχοντα δεδομένα, που υποδεικνύουν ότι η έλαφριά προς μέτρια κατανάλωση αλκοόλ συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΟΣΣ σε ασθενείς με ΚΑ. Τα παραπάνω εύρηματα προτείνουν ότι ασθενείς με ΚΑ, που καταναλώνουν υπέρμετρα αλκοόλ, εάν μειώσουν την κατανάλωση του (σε έλαφριά ή σε μέτρια) τότε μπορούν να επιτύχουν μια σημαντική μείωση κινδύνου πρόκλησης καρδιαγγειακού συμβάντος. Ακόμη, η έλαφριά προς μέτρια κατανάλωση αλκοόλ δε φάνηκε να διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την μηδενική κατανάλωση κάτι που πιθανότατα ενισχύει την υπόθεση περί προστατευτικής δράσης της έλαφριάς προς μετριάς κατανάλωσης αλκοόλ σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, δεν συστήνεται να ξεκινήσει κάποιος να καταναλώνει αλκοόλ με άπώτερο σκοπό τις πιθανές ευεργετικές του δράσεις. Όμως, αν ληφθεί υπ' όψιν ότι ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού, όχι μόνο στην Ελλάδα αλλά και παγκοσμίως, κα-

ταναλώνει αλκοόλ, τότε χρήζει μεγάλης σημασίας να μελετηθούν περαιτέρω οι δράσεις του στα καρδιαγγειακά νοσήματα αλλά και γενικότερα στην υγεία.

Βιβλιογραφία

1. Laonigro I, Correale M, Di Biase M, Altomare E. Alcohol abuse and heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009 May;11(5):453-62.
2. World Health Organization WHO). Global status report on alcohol and health - 2014 ed.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Alcohol and Public Health. 2016. Διαθέσιμο στην ιστοσελίδα: <https://www.cdc.gov/alcohol/faqs.htm>
4. O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison... or the remedy. *Mayo Clin Proc.* 2014 Mar;89(3):382-93.
5. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013 Aug 30;113(6):646-59.
6. Djoussé L, Gaziano JM. Alcohol consumption and heart failure: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep.* 2008 Apr;10(2):117-20.
7. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Heart Fail.* 2015 Apr;17(4):367-73.
8. Matsumoto C, Miedema MD, Ofman P, Gaziano JM, Sesso HD. An expanding knowledge of the mechanisms and effects of alcohol consumption on cardiovascular disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2014 May-Jun;34(3):159-71.
9. Chrysohoou C, Pitsavos C, Barbetseas J, Kotrogiannis I, Brili S, Vasiliadou K, Papadimitriou L, Stefanadis C. Chronic systemic inflammation accompanies impaired ventricular diastolic function, detected by Doppler imaging, in patients with newly diagnosed systolic heart failure (Hellenic Heart Failure Study). *Heart Vessels.* 2009 Jan;24(1):22-6.
10. Chrysohoou C, Pitsavos C, Aggelopoulos P, Skoumas J, Tsiamis E, Panagiotakos DB, Stefanadis C. Serum glucose level at hospital admission correlates with left ventricular systolic dysfunction in nondiabetic, acute coronary patients: the Hellenic Heart Failure Study. *Heart Vessels.* 2010 May;25(3):209-16.
11. Chrysohoou C, Kastorini CM, Panagiotakos D, Aggelopoulos P, Tsiachris D, Pitsavos C, Stefanadis C. Exclusive olive oil consumption is associated with lower likelihood of developing left ventricular systolic dysfunction in acute coronary syndrome patients: the hellenic heart failure study. *Ann Nutr Metab.* 2010;56(1):9-15.
12. Thygesen K, Alpert JS, White HD on behalf of the joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-38.
13. Braunwald E. Heart disease. 5th ed. London, United Kingdom: WB Saunders, 1997
14. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C.

- Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med.* 2007 Apr;44(4):335-40.
15. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali A. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ.* 2011 Feb 22;342:d636.
 16. De Oliveira E Silva ER, Foster D, McGee Harper M, Seidman CE, Smith JD, Breslow JL, Brinton EA. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation.* 2000 Nov 7;102(19):2347-52
 17. Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF, Bouter LM, Heine RJ. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care.* 2005 Mar;28(3):719-25.
 18. Sierksma A, Patel H, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Heine RJ, Grobbee DE, Kluft C, Hendriks HF. Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor- α , and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000
 19. Koloverou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Georgousopoulou EN, Metaxa V, Stefanadis C; ATTICA Study group. Effects of alcohol consumption and the metabolic syndrome on 10-year incidence of diabetes: the ATTICA study. *Diabetes Metab.* 2015 Apr;41(2):152-9.
 20. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas J, Toutouza M, Papaioannou I, Toutouzas PK, Stefanadis C. Effects of chronic alcohol consumption on lipid levels, inflammatory and haemostatic factors in the general population: the 'ATTICA' Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003 Oct;10(5):355-61.
 21. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Kontogianni MD, Chrysohoou C, Chloptsios Y, Zampelas A, Trichopoulou A, Stefanadis C. The J-shape association of ethanol intake with total homocysteine concentrations: the ATTICA study. *NutrMetab (Lond).* 2004 Oct 14;1(1):9.
 22. Mostofsky E, Chahal HS, Mukamal KJ, Rimm EB, Mittleman MA. Alcohol and Immediate Risk of Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Circulation.* 2016 Mar 8;133(10):979-87.
 23. Cosmi F, Di Giulio P, Masson S, Finzi A, Marfisi RM, Cosmi D, Scarano M, Tognoni G, Maggioni AP, Porcu M, Boni S, Cutrupi G, Tavazzi L, Latini R; GISSI-HF Investigators. Regular wine consumption in chronic heart failure: impact on outcomes, quality of life, and circulating biomarkers. *Circ Heart Fail.* 2015 May;8(3):428-37.
 24. Petrone AB, Gaziano JM, Djousse L. Alcohol consumption and risk of death in male physicians with heart failure. *Am J Cardiol.* 2014 Oct 1;114(7):1065-8.
 25. Brügger-Andersen T, Pönitz V, Snapinn S, Dickstein K; OPTIMAAL study group. Moderate alcohol consumption is associated with reduced long-term cardiovascular risk in patients following a complicated acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2009 Apr 3;133(2):229-32.
 26. Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Mazzella F, Galizia G, Della-Morte D, Langelotto A, Pirozzi G, Ferro G, Ferrara N, Rengo F, Abete P. Moderate alcohol consumption predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(5):480-5.
 27. Aguilar D, Skali H, Moyé A, Lewis EF, Gaziano JM, Rutherford JD, Hartley LH, Randall OS, Geltman EM, Lamas A, Rouleau JL, Pfeffer MA, Solomon SD. Alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction after a myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun 2;43(11):2015-21.

