

Alkohol és szívritmuszavarok

Turáni Mirjam Franciska, Duray Gábor Zoltán, Papp Judit



A szerző
video-összefoglalója

Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Kardiológiai Osztály, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Turáni Mirjam Franciska, e-mail: turani.mira@gmail.com

Az etil-alkohol direkt kardiotoxicitás révén, a vegetatív idegrendszeri hatásaival, valamint társbetegségek létrejöttének valószínűségét növelve hat a kardiovaszkuláris rendszerre. Krónikus fogyasztás esetén megnő az alkoholos cardiomyopathia kialakulásának valószínűsége. Ritmuszavarok tekintetében akut alkoholfogyasztást követően jelentős a pitvarfibrilláció előfordulása, amelynek valószínűsége kis mennyiségű alkohol bevitelére is nő. Rövid időn belül elfogyasztott nagy mennyiségű alkohol a „Holiday Heart Syndrome” megjelenését segíti. A kamrai aritmiák előfordulása és az alkoholfogyasztás között szignifikáns összefüggés nem volt megfigyelhető, egyedül tömény szeszesital fogyasztásával találtak kapcsolatot. Következésképpen a szívritmuszavarok szempontjából a teljes absztinencia mondható csak biztonságosnak.

Kulcsszavak: alkohol, szívritmuszavar, cardiomyopathia, pitvarfibrilláció, Holiday Heart Syndrome, mortalitás

Alcohol and arrhythmias

Ethyl-alcohol influences the cardiovascular system through its direct cardiotoxicity, interferes the autonomic nervous system and facilitates the development of various comorbidities. Chronic consumption increases the development of alcoholic cardiomyopathy. Acute alcohol consumption, even a small amount, promotes atrial fibrillation significantly. Large amount of alcohol intake in a short period of time can cause „Holiday Heart Syndrome”. Alcohol consumption and ventricular arrhythmias did not correlate significantly, but link was observed between ventricular arrhythmias and spirit drinking. In conclusion, only complete abstinence should be considered safe regarding arrhythmias.

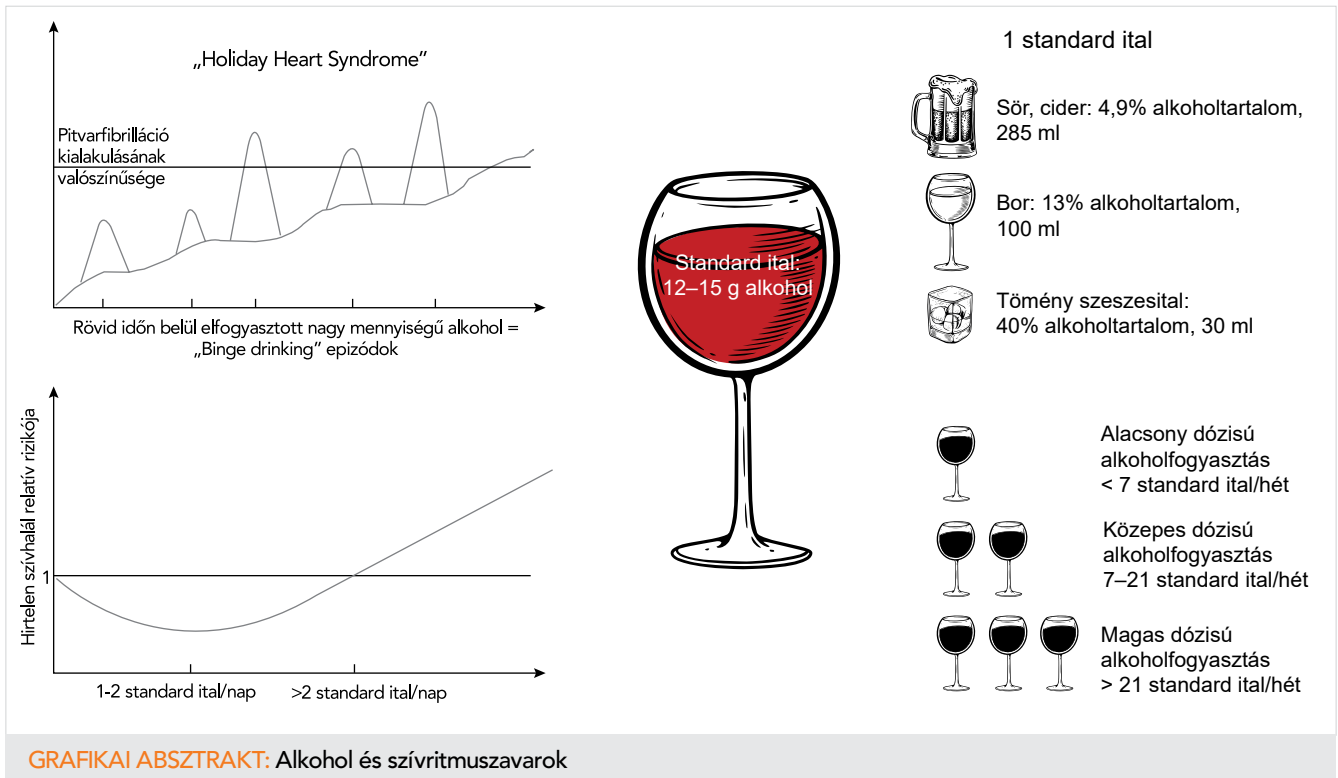
Keywords: alcohol, arrhythmia, cardiomyopathy, atrial fibrillation, Holiday Heart Syndrome, mortality

Bevezetés

A kardiovaszkuláris megbetegedések a mortalitás vezető okai a modern társadalomban, amelyek a WHO adatai alapján évente kb. 17,9 millió halálozásért felelősek (1).

Szintén nagy terhet ró az egészségügyre az alkohollal kapcsolatos megbetegedések kezelése. A tudatmódosító szerek közül az etil-alkohol tulajdonságában az egyik legaddiktívabb szer mind fizikai, mind pszichológiai vonatkozásban (2). Az alkoholfogyasztási adatok

azt mutatják, hogy az évi fogyasztás folyamatosan nő a könnyű hozzáférhetőség, fogyasztást követően fellépő kellemes érzés miatt, mindeközben az egészségre mért káros hatások később jelentkeznek (3). A WHO adatai alapján az alkoholfogyasztás évente 3 millió halálesethez járul hozzá (4). 2019-ben Magyarországon az átlagos felnőtt 10,8 l alkoholt fogyasztott évente (5). Az alkohol a szívre is káros hatással lehet, különböző kardiovaszkuláris megbetegedések, ritmuszavarok kialakulásán keresztül.



Alkohol indukálta cardiomyopathia

Az alkoholos dilatatív cardiomyopathia (ACM) a legelterjedtebb alkohol okozta szívkárosodás, amely pangásos szívelégtelenséghez és különféle, klinikailag jelentős ritmuszavarokhoz vezethet (3). Az etanol okozta toxikus cardiomyopathia a noniszkémiás etiológiájú dilatatív cardiomyopathiák mintegy harmadáért felelős (6).

A patomechanizmust tekintve az etanol direkt toxikus hatása révén csökkenti a miokardiális kontraktilitást, amely a későbbiekben remodelációhoz és kamradilatációhoz vezethet. Celluláris szinten myocytolysist, apoptosist és myocytanekrózist okoz, emellett a károsodás ellen dolgozó repair-mechanizmusok hipertrófiához, valamint intersticiális fibrózishoz vezetnek. Etanol okozta károsodás célpontjai a sejtmembrán, receptorok, ioncsatornák, strukturális fehérjék, mitokondrium, ribosomák, DNS, sejtvázas, valamint a sarcomer-kontraktilitás megzavarása (3, 7).

Irodalmi adatok alapján az etanol okozta cardiomyopathia dóziszfüggő módon alakul ki, amelyhez az individuális rizikófaktorok (nem, etnikum, társbetegségek, genetikai tényezők, egyéb élvezeti szerek használata) nagyban hozzájárulnak (8). A nemi különbségeket tekintve, a nőknél eltérő alkoholanyagcsere-jellemzőket és patofiziológiai mechanizmusokat figyeltek meg, amelyek következtében nagyobb érzékenységet mutatnak az alkohol okozta károsodásokra. Vizsgálatok alap-

ján férfiakkal szemben a nőknél kisebb dózisu tartós alkoholfogyasztás járult hozzá az ACM kialakulásához (9, 10). Az alkoholfogyasztást mennyiségét tekintve három kategóriába oszthatjuk, amerikai vizsgálatokban 1 standard ital mennyiségét 12 g alkoholként megnevezve.

- Alacsony dózisu alkoholfogyasztás <7 standard ital/hét,
- közepes dózisu 7-21 standard ital/hét,
- magas dózisu >21 standard ital/hét (11).

Az etil-alkohol dóziszfüggő hatását a 20. század második felében fedezték fel, miszerint a hosszú távú nagy dózisu alkoholfogyasztás hozható összefüggésbe ACM kialakulásával (7). Általánosságban a tünetmentes ACM kialakulásának rizikója jelentősen nő 5 éven túli, több mint 90 g alkohol (7-8 standard ital, 1 standard ital: 12-15 g alkohol) napi fogyasztása esetén (12). A közepes dózisu alkoholfogyasztás, hosszabb periódus után, több mint 10 év rendszeres fogyasztást követően hozható összefüggésbe ACM kialakulásával (7). Az alacsony dózisu alkoholfogyasztás hosszabb távon a szervezetre mért hatásai összeadódnak, ezzel növelve az ACM kialakulásának valószínűségét (13). Az össz-mortalitáshoz a kialakult szívelégtelenség által triggert malignus aritmiák is hozzájárulnak. ACM esetén a teljes absztinencia lehetőséget ad a felépülésre, azonban azoknál a személyeknél, akik továbbra is folytatják a nagy dózisu alkoholfogyasztást, a mortalitási ráta akár a 10%-ot is elérheti (3, 7, 14).

Alkohol és pitvarfibrilláció, pitvari flutter

A pitvarfibrilláció, vagy pitvari flutter (AF) a leggyakoribb tüneteket okozó aritmia világszerte, amelynek kialakulásához az alkoholfogyasztás is hozzájárulhat. A „binge drinking” a rövid időn belül elfogyasztott nagyobb mennyiségű alkoholt jelenti, amelyet 2004-ben a National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) férfiaknál >5 standard ital, nőknél >4 standard ital elfogyasztásaként definiálta 2 óra alatt, ezzel több, mint 80 mg/dl véralkoholszintet elérve (15). A „binge drinking” az aritmiák kialakulásának független rizikófaktora, úgynevezett „Holiday Heart Syndrome” kialakulásáért felelős, ezek közül is a leggyakoribb a pitvarfibrilláció vagy pitvari flutter (11). A „Holiday Heart Syndrome” először 1978-ban került leírásra *Ettinger és munkatársai* által, vizsgálatukban egy hétvége során elfogyasztott nagyobb mennyiségű alkoholt követően 24 személynél írtak le különböző ritmuszavart, legtöbbször 24 órán belül terminálódik, *Krishnamoorthy és munkatársai* megfigyelése alapján a betegek 26%-ánál jelentkezett 1 éven belül ismételt pitvarfibrillációs paroxizmus további alkoholfogyasztást követően (17).

Patofiziológiáját tekintve az alkohol hosszú távon pitvari remodellációhoz járul hozzá, de alkalmi fogyasztás esetén is triggerként játszhat szerepet a pitvarfibrilláció, vagy pitvari flutter megjelenésében. Celluláris szinten az etanol, vagy szubsztrátja az acetaldehid direkt toxikus hatása a myocytákra, amellyel ioncsatornák károsítását, elektrolitzavart okoznak, valamint akut oxidatív stressz kialakulásához vezethetnek. Az alkohol autonóm hatásai közé tartozik a szimpatikus idegrendszer aktiválása, szívfrekvencia-variabilitás csökkentése és a nervus vagus gátlása, de egyes esetekben paraszimpatikus aktiválás következtében írtak le újonnan kialakult AF-et. A kialakult elektrofiziológiai eltérések megfelelő terepet biztosítanak a különböző ritmuszavarok megjelenéséhez (11, 18).

Yan és munkatársai vizsgálata azt mutatja, hogy a szívizom-sejtekben az alkohol aktiválja a c-Jun NH(2)-terminális kináz 2-t (JNK2), ami foszforizálja a Ca²⁺-kalmódulin függő protein-kináz II-t (CaMKII), ezzel növelve a sejten belüli aktivitását. CaMKII a szarkoplazmatikus retikulum Ca²⁺ kötését befolyásolja, ezzel Ca²⁺ kóros kiszivárgását okozva, amely proaritmogén hatású (19). Direkt hatásain kívül a rendszeres alkoholfogyasztás rizikófaktora a hipertónia, a bal kamrai diszfunkció, az elhízás és az obstruktív alvási apnoe kialakulásának, amelyek közvetett módon növelik a pitvarfibrilláció vagy pitvari flutter gyakoriságát (18, 20).

AF kialakulása és alkoholfogyasztás között pozitív összefüggést figyeltek meg az alkohol típusától, fogyasztás rendszerességétől, nemtől függetlenül. Kis mennyiségű alkohol fogyasztása (2 g/nap) is szignifikánsan növelte az AF kialakulásának valószínűségét, amely az

elfogyasztott alkohol mennyiségével nem lineáris mértékben, de nőtt (21). Az alkohol típusát tekintve, a sört vagy tömény italokat fogyasztó személyeknél nagyobb valószínűséggel jelentkezett pitvarfibrilláció, mint bor fogyasztásánál, de szignifikáns különbség nem volt megfigyelhető (22).

Mivel már kis mennyiségű alkoholfogyasztás is növeli a ritmuszavarok kialakulásának valószínűségét, így a pitvarfibrilláció megelőzése, illetve a már jelentkező ritmuszavar kezelése szempontjából az absztinencia vagy legalább a fogyasztott alkohol mennyiségének csökkentése is jelentőséggel bír (21).

Pulmonálisvéna-izoláción átesett betegek esetében, azon személyek, akik a beavatkozás előtt rendszeresen fogyasztottak alkoholt és azt követően továbbra is folytatták az alkoholfogyasztást, ez szignifikánsan növelte a ritmuszavar visszatérésének esélyét (23, 24).

Alkohol és ventrikuláris aritmiák

Az alkohol és malignus ventrikuláris aritmiák (kamrai tachycardia, kamrafibrilláció) közötti összefüggésről kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. *Tu és munkatársai* vizsgálata (408 712 személy bevonásával) nem mutatott ki szignifikáns összefüggést az általános alkoholfogyasztás és a kialakult kamrai ritmuszavarok között. Azonban a különböző típusú alkoholokat nézve a tömény szeszitalokat nagyobb mennyiségben fogyasztó személyeknél (>14 standard ital/hét, ahol az Egyesült Királyságban végzett vizsgálatoknál 1 standard ital = 8 g alkohol) szignifikánsan nagyobb mértékben fordultak elő ventrikuláris aritmiák (25). *Jabbari és munkatársai* ST-elevációval járó miokardiális infarktuson átesett betegeknek írtak le összefüggést nagyobb mennyiségű alkoholfogyasztás (>96 g/hét) és a kialakult kamrafibrilláció között (26). Alkoholos cardiomyopathiában szenvedő személyeknél magasabb arányban figyeltek meg kamrai aritmiákat, mint egyéb, nem iszkémiás etiológiájú dilatatív cardiomyopathiánál (27). A mechanizmust tekintve jelentős mennyiségű alkoholfogyasztóknál a QT-intervallum megnyúlását figyelték meg, emellett ioneltérések, valamint megnövekedett katekolamin-elválasztás is szerepet játszhat a kamrai ritmuszavarok létrejöttében (7).

Mortalitás, hirtelen szívhalál

A hirtelen szívhalál és alkoholfogyasztás közötti összefüggést „J” alakú görbével lehet jellemezni. Az egyesült Királyságban élő személyeknél végzett vizsgálatban összességében csökkentette a hirtelen szívhalál kockázatát <26/hét standard ital fogyasztása (8 g alkohol/standard ital). Az alkoholtípusokat tekintve gyakoribb volt a hirtelen szívhalál előfordulása sör- és a ciderfogyasztóknál, amennyiben heti 26 standard italnál több

bet fogyasztottak. Tömény szeszesital-fogyasztóknál lineáris összefüggés ábrázolódott, kis mennyiségű tömény szeszesital is növelte a hirtelen szívhalál rizikóját, ellenben fehér- vagy vörösbor fogyasztása csökkentette azt (25).

Korábbi epidemiológiai vizsgálatok alapján az alkoholfogyasztás és a kardiovaszkuláris mortalitás közötti összefüggés szintén „J” alakú görbével ábrázolható. Egyéb társbetegségekkel nem rendelkező személyeket vizsgálva alacsony és közepes dózisú alkoholfogyasztást (1-2 standard ital/nap) bevalló személyek esetén alacsonyabb volt a koszorúér-betegség kialakulása és a mortalitás az alkoholt nem fogyasztókkal szemben (3, 28, 29). Az alkoholtípusokat külön vizsgálva vörös- és fehérbort fogyasztóknál nagyobb kardioprotektív hatást figyeltek meg szemben a sört fogyasztó személyekkel (30). Azonban *Stockwell és munkatársai* metaanalízise szerint a legtöbb vizsgálatban az absztinens kontrollcsoport tagjai közé sorolták a korábban alkoholt fogyasztó, de egészségügyi okból már absztinenciát gyakorló személyeket, így náluk az egyéb rizikófaktorok befolyásolták a halálozási adatokat. Azon vizsgálatok alapján, ahol a korábban alkoholt fogyasztók nem szerepeltek a kontrollcsoport tagjai között, az alacsony dózisú alkoholfogyasztás kevésbé csökkentette a mortalitási rizikót, inkább lineáris összefüggés volt megfigyelhető az elfogyasztott alkohol mennyisége és a halálozási arány között (31). További metaanalízisek és a mendeli randomizációs vizsgálatok is megkérdőjelezték a rendszeres, enyhe alkoholfogyasztás kedvező kardiovaszkuláris hatásait (32, 33).

A „binge drinking”, illetve a tartós nagy dózisú alkoholfogyasztás ugyanakkor egyértelműen jelentősen növeli a kardiovaszkuláris megbetegedések gyakoriságát és a halálozást (34). Az ESC 2021-es kardiovaszkuláris prevencióról szóló ajánlása heti 100 g tiszta alkohol fogyasztását tartja még biztonságosnak a szív-ér rendszeri betegségek szempontjából (35).

Következtetések

Az alkohol okozta függőség, kardiovaszkuláris és egyéb szervrendszereket érintő megbetegedések jelentős morbiditási és mortalitási terhet rónak az egészségügyre. Több vizsgálat felveti a kis és közepes mennyiségű alkoholbevitel kardioprotektív hatását, ezek közül is a legtöbb evidencia a borfogyasztást támogatja. Azonban a hosszú időn keresztül folyamatosan bevitt alkohol dóziszfüggő módon, direkt kardiotoxikus hatása révén megnöveli az esélyét az alkoholos cardiomyopathia és különböző szívritmuszavarok kialakulásának. Veszélyes továbbá az úgynevezett „binge drinking” (rövid idő alatt bevitt nagy mennyiségű alkohol) is, amely epizódok következtében megnő a pitvarfibrilláció kialakulásának esélye („Holiday Heart Syndrome”).

Nem egyértelmű az alacsony dózisú alkoholbevitel kedvező hatása a koszorúér-betegségek kialakulására és a kardiovaszkuláris mortalitásra, de a hosszú távú alkoholfogyasztás, valamint a nagy dózisú bevétel jelentősen növeli az alkohol negatív hatásait, így a különböző aritmiák, valamint az alkoholos cardiomyopathia kialakulásának valószínűségét.

Következtetésképp a szívritmuszavarok megjelenésének szempontjából egyedül a teljes absztinencia mondható biztonságosnak.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy a közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs): WHO; 2021 [Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))].
2. Heinz A, Beck A, Halil MG, Pilhatsch M, Smolka MN, Liu S. Addiction as Learned Behavior Patterns. *J Clin Med* 2019; 8(8). <https://doi.org/10.3390/jcm8081086>
3. Fernandez-Sola J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients* 2020; 12(2). <https://doi.org/10.3390/nu12020572>
4. World Health Organization. Alcohol: WHO; 2022 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>].
5. The World Factbook. Country Comparisons-Alcohol consumption per capita: The World Factbook; 2019 [Available from: <https://www.cia.gov/the-world-factbook/field/alcohol-consumption-per-capita/country-comparison/>].
6. Mirijello A, Tarli C, Vassallo GA, et al. Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known. *Eur J Intern Med* 2017; 43: 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.06.014>
7. Fernandez-Sola J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12(10): 576–87. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.91>
8. Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy: The result of dosage and individual predisposition. *Herz* 2016; 41(6): 484–93. <https://doi.org/10.1007/s00059-016-4469-6>
9. Fernandez-Sola J, Nicolas-Arfelis JM. Gender differences in alcoholic cardiomyopathy. *J Gen Specif Med* 2002; 5(1): 41–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11859686/>
10. 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(2): 149–54. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530020067034>
11. Voskoboinik A, Prabhu S, Ling LH, et al. Alcohol and Atrial Fibrillation: A Sobering Review. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(23): 2567–76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.074>
12. Piano MR, Phillips SA. Alcoholic cardiomyopathy: pathophysiological insights. *Cardiovasc Toxicol* 2014; 14(4): 291–308. <https://doi.org/10.1007/s12012-014-9252-4>
13. Manolis TA, Manolis AA, Manolis AS. Cardiovascular effects of alcohol: A double-edged sword / how to remain at the nadir point of the J-Curve? *Alcohol* 2019; 76: 117–29. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2018.08.011>
14. Fauchier L, Babuty D, Poret P, et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000; 21(4): 306–14. <https://doi.org/10.1053/euhj.1999.1761>

15. Alcoholism NIAAA. NIAAA Council approves definition of binge drinking: NIAAA 2004 [Available from: https://www.niaaa.nih.gov/sites/default/files/newsletters/Newsletter_Number3.pdf.
16. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C, Jr., et al. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978; 95(5): 555–62. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(78\)90296-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(78)90296-x)
17. Krishnamoorthy S, Lip GY, Lane DA. Alcohol and illicit drug use as precipitants of atrial fibrillation in young adults: a case series and literature review. *Am J Med* 2009; 122(9): 851–6 e3. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.02.012>
18. Voskoboinik A, Marcus GM. The Impact of Alcohol Intake on Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 2020; 22(10): 111. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01369-z>
19. Yan J, Thomson JK, Zhao W, et al. Role of Stress Kinase JNK in Binge Alcohol-Evoked Atrial Arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(13): 1459–70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.060>
20. Rehm J, Mathers C, Popova S, et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 373(9682): 2223–33. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60746-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60746-7)
21. Csengeri D, Sprunker NA, Di Castelnuovo A, et al. Alcohol consumption, cardiac biomarkers, and risk of atrial fibrillation and adverse outcomes. *Eur Heart J* 2021; 42(12): 1170–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa953>
22. Csengeri D, Sprunker NA, Schnabel RB. Alcohol and atrial fibrillation: dose matters, not so much the type. *Eur Heart J* 2021; 42(25): 2507–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab180>
23. Linz B, Hertel JN, Jespersen T, Linz D. Mechanisms and Therapeutic Opportunities in Atrial Fibrillation in Relationship to Alcohol Use and Abuse. *Can J Cardiol* 2022; 38(9): 1352–63. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.04.009>
24. Takahashi Y, Nitta J, Kobori A, et al. Alcohol Consumption Reduction and Clinical Outcomes of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021; 14(6): e009770. <https://doi.org/10.1161/circep.121.009770>
25. Tu SJ, Gallagher C, Elliott AD, et al. Alcohol consumption and risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death: An observational study of 408,712 individuals. *Heart Rhythm* 2022; 19(2): 177–84. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.09.040>
26. Jabbari R, Engstrom T, Glinge C, et al. Incidence and risk factors of ventricular fibrillation before primary angioplasty in patients with first ST-elevation myocardial infarction: a nationwide study in Denmark. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(1): e001399. <https://doi.org/10.1161/jaha.114.001399>
27. Guzzo-Merello G, Dominguez F, Gonzalez-Lopez E, et al. Malignant ventricular arrhythmias in alcoholic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2015; 199: 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.029>
28. Mukamal KJ, Chen CM, Rao SR, Breslow RA. Alcohol consumption and cardiovascular mortality among U.S. adults, 1987 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(13): 1328–35. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.056>
29. Fagrell B, De Faire U, Bondy S, et al. The effects of light to moderate drinking on cardiovascular diseases. *J Intern Med* 1999; 246(4): 331–40. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1999.00576.x>
30. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, et al. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002; 105(24): 2836–44. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000018653.19696.01>
31. Stockwell T, Zhao J, Panwar S, et al. Do "Moderate" Drinkers Have Reduced Mortality Risk? A Systematic Review and Meta-Analysis of Alcohol Consumption and All-Cause Mortality. *J Stud Alcohol Drugs* 2016; 77(2): 185–98. <https://doi.org/10.15288/jsad.2016.77.185>
32. Roerecke M. Alcohol's Impact on the Cardiovascular System. *Nutrients* 2021; 28;13(10): 3419. <https://doi.org/10.3390/nu13103419>
33. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al. InterAct Consortium. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014; 349: g4164. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4164>
34. Degerud E, Ariansen I, Ystrom E, et al. Life course socioeconomic position, alcohol drinking patterns in midlife, and cardiovascular mortality: Analysis of Norwegian population-based health surveys. *PLoS Med* 2018; 15(1): e1002476. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002476>
35. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021 Sep 7; 42(34): 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>