

DMW

Deutsche
Medizinische Wochenschrift

138. Jahrgang | www.thieme-connect.de/ejournals | www.thieme.de/dmw

51/52 | 2013

► Sonderdruck

Nachdruck nur mit Genehmigung des Verlages

► Moderater Weingenuss und Prävention der koronaren Herzkrankheit

Die Entwicklung der Evidenz

Moderate wine consumption and
prevention of coronary heart disease –
the development of evidence

N. Worm, G.G. Belz, C. Stein-Hammer

Moderater Weingenuss und Prävention der koronaren Herzkrankheit

Die Entwicklung der Evidenz

Moderate wine consumption and prevention of coronary heart disease – the development of evidence

Autoren

N. Worm¹ G.G. Belz² C. Stein-Hammer³

Institut

¹ Deutsche Hochschule für Prävention und Gesundheitsmanagement (DHfPG), Saarbrücken

² Privatpraxis für Innere Medizin, Kardiologie, Klinische Pharmakologie, Wiesbaden

³ Deutsche Weinakademie, Mainz

Einleitung

In Abhängigkeit von der Dosis entfaltet Ethanol eine toxische Wirkung auf das zentrale und periphere Nervensystem, auf die Leber, das Herz (Bluthochdruck und dilatative Kardiomyopathie) und andere Organe. Unstrittig ist auch das bestehende sucht- und krebserregende Potenzial. Andererseits sind seit dem Altertum günstige Effekte eines maßvollen Konsums alkoholischer Getränke bekannt. Geringe Weinmengen wurden über Jahrhunderte hinweg von Medizinern als Präventivum bzw. Therapeutikum eingesetzt. Heute gilt als „moderater Konsum“ die Menge an Alkohol, bei der einerseits ein minimiertes Risiko und andererseits verschiedene positive Effekte beobachtet werden. Es gibt keine internationale Übereinkunft, welche Mengen an Alkohol die gesundheitlich vertretbare Obergrenze definieren können. In verschiedenen Ländern zeichnet sich aber ein Konsens ab, nach dem als moderater Konsum für eine Frau nicht mehr als 2 Drinks (à 10 g Alkohol) gelten, für einen Mann nicht mehr als 3 Drinks pro Tag [17].

Epidemiologische Daten

Ende der 1970er Jahre begann sich die Epidemiologie verstärkt für einen möglichen Zusammenhang zwischen Lebensstilfaktoren und koronarer Herzkrankheit (KHK) zu interessieren. Dabei trat auch der Konsum alkoholischer Getränke in den Fokus der Forschung. Der Waliser Epidemiologe St. Leger setzte im Jahr 1979 als Erster Alkoholkonsumdaten aus 18 Industrienationen mit der jeweiligen Herzinfarkt-Todesrate in Beziehung und fand eine inverse Assoziation. Eine Differenzierung nach Getränkearten ergab nur für Weinkonsum eine enge, statistisch signifikante, inverse Korrelation, für Bier- und Spirituosenkonsum hingegen nicht [37]. Die These, dass Wein vor Herzinfarkt schützen könne, war geboren. 15

Jahre später überprüfte der amerikanische Epidemiologe Criqui diese ökologische Korrelation, allerdings mit neueren und präziseren Verbrauchsdaten aus 21 Ländern und mit einer aufwendigeren statistischen Berechnungsmethode. Das Ergebnis: Alkoholkonsum im Allgemeinen und Weinkonsum im Besonderen zeigten eine signifikante inverse Beziehung zur KHK-Sterblichkeit [12].

Da Pro-Kopf-Verbrauchsstatistiken ungenau sind und Ländervergleiche zu viele Störfaktoren bergen, lassen sich aus ökologischen Korrelationen niemals kausale Zusammenhänge ableiten. Sie dienen lediglich der Hypothesenbildung. Wenn die gefundenen Zusammenhänge eine reale Ursache-Wirkungs-Beziehung widerspiegeln, sollten sie auch innerhalb eines Landes nachweisbar sein. Um dies zu prüfen, führte man Langzeitbeobachtungsstudien an definierten Kohorten durch und versuchte unter Berücksichtigung möglichst vieler potenzieller Störvariablen einen Zusammenhang und seine Dosis-Wirkungs-Beziehungen aufzuspüren. Seit den 1970er Jahren sind über 100 solcher Langzeitbeobachtungsstudien (Kohortenstudien) durchgeführt und veröffentlicht worden. Sie zeigen übereinstimmend eine J-förmige Beziehung zwischen dem Alkohol- bzw. dem Weinkonsum und der Herz-Kreislauf-Sterblichkeit, mit dem geringsten Risiko im Bereich des moderaten Konsums (20–30 g Alkohol pro Tag). Die neueste und umfassendste Metaanalyse dieser Kohortenstudien ist im Jahr 2011 von einer internationalen Arbeitsgruppe im *British Medical Journal* veröffentlicht worden [32]. Sie umfasste 84 Langzeitbeobachtungsstudien aus allen Teilen der Welt und erfasste die allerorts konsumierten Alkoholika. Im Vergleich zur Abstinenz war das Risiko für die Herz-Kreislauf-Sterblichkeit bei Alkoholkonsum im Mittel um 25% gesenkt. Die Dosis, die das geringste Risiko anzeigte, lag im Bereich von 15–30 g Alkohol (entsprechend 200–400 ml Wein) pro Tag,

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0033-1359900
Dtsch Med Wochenschr 2013;
138: 2653–2657 · © Georg
Thieme Verlag KG · Stuttgart ·
New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. Nicolai Worm

Geibelstr. 9
81679 München
eMail nw@logi-methode.de

wobei Frauen eher dem niedrigeren Bereich zuzuordnen sind. Bei einem Konsum von bis zu 15 g Alkohol pro Tag fand sich darüber hinaus auch eine signifikant gesenkte Gesamtsterblichkeit (um 13%). Eine getränkesspezifische Auswertung wurde allerdings in dieser Metaanalyse nicht durchgeführt.

Die letzte umfassende getränkesspezifische Auswertung epidemiologischer Studien hinsichtlich der Herz-Kreislauf-Gesundheit wurde im Jahre 2011 von einer Gruppe italienischer Epidemiologen veröffentlicht [11]. Sie hatten aus 16 vorliegenden Fall-Kontroll- und Langzeitbeobachtungsstudien Daten zum Wein-, Bier- und Spirituosenkonsum mit der Herz-Kreislauf-Gesundheit und der Gesamtsterblichkeit in Beziehung gesetzt. Im Ergebnis bestätigte sich auch hier die J-förmige Beziehung zwischen dem Weinkonsum und Herz-Kreislauf-Ereignissen. Die größte Risikoreduktion betrug 31% bei einem mittleren Konsum von 21 g Alkohol pro Tag. Eine statistisch signifikante Risikominderung fand sich bis zu einer Menge von 72 g pro Tag. In Bezug auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit lag die maximale Risikoreduktion von 34% bei 24 g pro Tag. In 5 Kohortenstudien waren der Weinkonsum und die Gesamtsterblichkeit ausgewiesen. Die Metaanalyse dazu ergab ein maximal um 25% signifikant reduziertes Risiko bei einer Trinkmenge von 10 g pro Tag; der Schutzeffekt war bis zu einer Dosis von 41 g Ethanol pro Tag in Form von Wein erkennbar. Ein gewisser „präventiver Effekt“ von Herz-Kreislauf-Ereignissen wurde auch für Bierkonsum festgestellt: Die signifikante maximale Risikoreduktion erreichte 42%, bei einer mittleren Dosis von 43 g Alkohol pro Tag. In Subgruppenanalysen mit den methodisch besten Studien verlor sich diese J-förmige Beziehung. Die Beziehung zur Herz-Kreislauf- und Gesamtsterblichkeit konnte aufgrund einer zu geringen Studienzahl in dieser Metaanalyse allerdings nicht bewertet werden [11]. Für Spirituosenkonsum, der in 10 Studien separat ausgewiesen worden war, fand sich kein signifikanter Zusammenhang; die erwartete J-förmige Beziehung konnte hier nicht nachgewiesen werden [11].

Häufig wird eingewendet, dass in der Analyse der Langzeitstudien verschiedene Lebensumstände als Störfaktoren („Confounder“) nicht berücksichtigt werden. Ein anderer Kritikpunkt ist, dass die J-Form der Risikokurve auf einem Artefakt beruhe, weil alkoholabstinent Lebende nicht als Referenz geeignet seien. Deren im Vergleich zu moderatem Alkoholkonsum erhöhtes Risiko resultiere z.B. aus einem schlechteren Gesundheitszustand aufgrund nicht erkannter Krankheiten zu Beobachtungsbeginn oder auf Vorschädigungen durch früheren Alkoholabusus. Gegen solche Einwände („Sick-Quitters-These“) spricht u.a. die Beobachtung, dass moderater Konsum alkoholischer Getränke selbst sehr fitte Menschen noch vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu schützen scheint: In einer der großen Langzeitbeobachtungsstudien der Harvard-Universität zog man zur Untersuchung dieser Fragestellung die Daten von Männern mit einem BMI < 25 heran, die nicht rauchten, im Schnitt täglich mindestens 30 Minuten Sport betrieben und sich durch einen besonders gesundheitsbewussten Ernährungsstil auszeichneten [24]. Das Ergebnis: Wer zusätzlich zu dem gesunden Lebensstil bis zu 30 g Alkohol pro Tag konsumierte, wies eine um 68% niedrigere Herzinfarkttrate auf als diejenigen, die abstinent lebten (Abb. 1). Selbst bei höherer Dosis war das Risiko noch reduziert, wenn auch nicht mehr statistisch signifikant. Bei Alkoholgenuss von bis zu 30 g pro Tag war bei diesen besonders fitten, gesund-

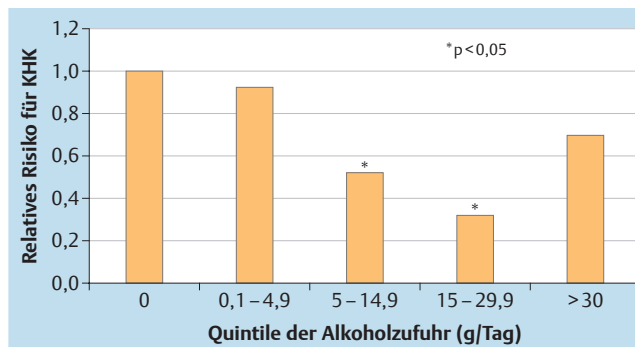


Abb. 1 Moderater Alkoholgenuss und KHK nach 16 Jahren Follow-up von besonders fitten und gesund lebenden Männern in der *Health Professionals Follow-up Study* (eigene Darstellung der Autoren mit Daten aus [24]).

heitsbewussten Männern sogar die Gesamtsterblichkeit im Vergleich zu Abstinenter um etwa die Hälfte reduziert, allerdings erreichten diese Ergebnisse keine statistische Signifikanz [25].

Auch bei Menschen, die aufgrund manifester Gefäßerkrankungen oder Diabetes ein hohes kardiovaskuläres Risiko besitzen, wurden Langzeitanalysen durchgeführt. In der *Second Manifestations of ARterial (SMART) Disease Study* fanden sich beispielsweise mit dem Konsum von 12 bis 24 g Alkohol pro Tag eine signifikant gesenkte Herz-Kreislauf- und Gesamtsterblichkeit [6].

Es existieren zudem starke Hinweise aus Langzeitbeobachtungsstudien, dass moderater Konsum alkoholischer Getränke nach überstandener Herzinfarkt von Vorteil ist: Bei Männern zeigte die *Health Professionals Follow-up Study* bei einem Konsum von bis zu 29,9 g pro Tag eine um 42% reduzierte kardiovaskuläre Sterblichkeit und eine um 34% reduzierte Gesamtsterblichkeit [27]. Bei Frauen machte die *Determinants of Myocardial Infarction Onset Study* bei leichtem bis moderatem Konsum eine im Trend gesenkte Gesamtsterblichkeit deutlich [33].

Kürzlich identifizierte die große US-amerikanische *National Health and Nutrition Examination Survey III Mortality Study (NHANES III)* den täglichen moderaten Konsum alkoholischer Getränke als einer der 4 Lebensstilfaktoren, die in Bezug auf die Gesamtsterblichkeit als besonders risikomindernd anzusehen sind. Bezüglich der Herz-Kreislauf-Gesundheit zeigte der moderate Alkoholkonsum sogar stärkere präventive Effekte als Nichtrauchen, körperliche Aktivität und gesunde Ernährung [16]. Dabei tritt die Relevanz der Trinkmuster (mäßig regelmäßig statt „binge drinking“) in den jüngeren Studien zunehmend zutage [3].

Sowohl Stärke und Konsistenz der Assoziation und die nachgewiesene Dosis-Wirkungs-Beziehung sprechen deutlich für einen kausalen Zusammenhang. Allerdings sind Assoziationen kein Beweis für Kausalität. Dies bleibt randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblind angelegten Interventionsstudien vorbehalten. Doch verblindbarer Placebo-Wein existiert nicht und die notwendig hohe und viele Jahre andauernde Compliance für ein alkoholabstinentes Leben nach Randomisierung zur Kontrollgruppe ist nicht reell. Folglich wird ein echter Beweis eines kausalen Zusammenhangs kaum jemals zu erbringen sein. Umso wichtiger gestaltet sich dann die Frage nach der biologischen Plausibilität für die beobachteten Effekte.

Biologische Plausibilität der positiven Effekte des Konsums alkoholischer Getränke



Etablierte Wirkmechanismen eines Gefäßschutzes

Zur Wirkung des Alkoholkonsums auf etablierte Biomarker der Herz-Kreislauf-Gesundheit gibt es zahlreiche Experimente und kontrollierte klinische Studien. Bereits im Jahr 1999 haben Rimm et al. von der Harvard-Universität eine Metaanalyse der Daten veröffentlicht. Dabei zeigten sich zwei wesentliche Effekte: Ethanol erhöht dosisabhängig signifikant den HDL-Cholesterinspiegel und senkt signifikant den Fibrinogenspiegel [31]. Im Jahr 2011 wurde die umfassendste Metaanalyse zum Alkoholeffekt am Menschen publiziert [9]. In sie gingen 63 kontrollierte Stoffwechselstudien ein und sie belegt nunmehr eindeutig, dass moderater Konsum alkoholischer Getränke

- ▶ das HDL-Cholesterin signifikant erhöht und das LDL-Cholesterin im Trend leicht senkt,
- ▶ den Fibrinogenspiegel signifikant senkt,
- ▶ den Adiponektinspiegel signifikant erhöht und
- ▶ den Triglyceridspiegel entgegen weit verbreiteter Auffassung (im Austausch gegen Kohlenhydrate) nicht steigert.

Der Arteriosklerose liegt eine chronische, geringgradige Entzündung zugrunde, in deren Verlauf von Gefäßzellen vermehrt Adhäsionsmoleküle und Chemokine gebildet werden, die Leukozyten zu den Endothelien locken. Damit gewinnen entzündungshemmende Substanzen an Bedeutung für die Prävention, ebenso Substanzen, die die Bildung von Adhäsionsmolekülen vermindern können. Einige epidemiologische und experimentelle Studien am Menschen weisen darauf hin, dass moderate Alkoholmengen eine entzündungshemmende Wirkung zeigen [26, 35], wobei die Datenlage hierzu allerdings nicht einheitlich ist [30].

Alle genannten Effekte des Alkohols sind als gefäßschützend und thrombosevorbeugend anerkannt, sodass eine ursächliche protektive Wirkung des moderaten Konsums nahe liegt. Aus den oben genannten kurzfristig erzielbaren Wirkungen kann der wahrscheinliche Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität abgeschätzt werden. Dies stimmt weitgehend mit dem epidemiologisch beobachteten Rückgang der Herz-Kreislauf-Ereignisse überein [23].

Günstiger Einfluss auf Metabolisches Syndrom, Insulinresistenz und Diabetes

Eine moderate Menge an Alkohol (bis zu 35 g pro Tag) fördert nachweislich die Insulinsensitivität und wirkt damit der zugrunde liegenden Störung des Typ-2-Diabetes entgegen [13, 21, 34]. Dieser Effekt ist auch für den Konsum eines Viertel Liters Weißwein (etwa 20–25 g Alkohol) belegt worden [19]. Die gezeigten Einflüsse erklären das geminderte Risiko für die Entwicklung des Metabolischen Syndroms [1], das insbesondere bei Übergewicht ausgeprägt ist [15]. Entsprechend ist auch das Diabetes-Risiko bei leichtem bis moderatem Konsum alkoholischer Getränke signifikant gemindert [4]. Ein ausgeprägter Präventionseffekt für Diabetes lässt sich sogar bei insgesamt gesundem Lebensstil beobachten [20]. Nicht zuletzt bedingt leichter bis moderater Genuss diverser Alkoholika bei Patienten mit Diabetes eine Minderung des generell hohen Arteriosklerose-Risikos und eine Senkung der Sterblichkeit [40].

Alkoholkonsum wird häufig mit Bluthochdruck in Verbindung gebracht. Tatsächlich sollten bei diesem Zusammenhang akute und chronische Effekte, aber auch die Dosis, differenziert betrachtet werden. Eine moderate Menge an Alkohol bedingt akut – wahrscheinlich wegen der vasodilatatorischen Wirkung – eine geringfügige Blutdrucksenkung [22]. Bei chronischem Konsum kann man jedoch eine Erhöhung des Bluthochdruckrisikos beobachten, die dosisabhängig verläuft und ab etwa 30 g pro Tag signifikant wird [8]. Dennoch zeigen prospektive Studien, dass Menschen mit Bluthochdruck bei einem moderaten Konsum alkoholischer Getränke im Vergleich zu Abstinenten eine reduzierte KHK-Rate aufweisen [2, 7].

Wein – mehr als Alkohol



Wein enthält neben Alkohol weitere Inhaltsstoffe mit spezifischen biologischen Wirkungen – vor allem zahlreiche Polyphenole (Catechin, Epicatechin, Quercetin, Resveratrol u.a.). Diese sekundären Pflanzenstoffe stammen aus den Traubenschalen und Kernen und gehen bei der Weinbereitung in die Flüssigkeit über. In besonderem Maße gilt dies für den Rotwein, der – ausbaubedingt – etwa sechsmal mehr phenolische Substanzen enthält als Weißwein [18]. Dafür enthält Weißwein einige Polyphenole, die besonders hohe Aktivitäten zeigen, z.B. Tyrosol und Kaffeesäure [18] (▶ **Abb.2**).



Abb.2 Auch Weißwein enthält Polyphenole – geringer konzentriert, aber einige mit hoher Aktivität (Bildquelle: Deutsche Weinakademie).

Polyphenole schützen die Pflanze vor schädlichen Umwelteinflüssen, wie Parasiten oder Pilzen. Sie haben auch beim Menschen ein hohes pharmakologisches Potenzial. Viele wirken antioxidativ und hemmen auf diese Weise die Oxidation des LDL-Cholesterins, vermindern dessen Ablagerung in der Gefäßwand und verlangsamen so offenbar den Prozess der Atherogenese.

Zusätzlich hemmen sie die Blutplättchen-Aggregation. Manche Polyphenole verringern die Bildung gefäßverengender Thromboxane und führen durch eine vermehrte Stickstoffmonoxid(NO)-Freisetzung aus dem Endothel zu einer Gefäßerweiterung im arteriellen System, was eine Verbesserung des koronaren Blutflusses bedingt. Schließlich beeinflussen sie den Fettstoffwechsel und Entzündungsprozesse günstig [41]. Dazu sei beispielsweise eine spanische Studie angeführt, in der 67 Männer mit hohem kardiovaskulären Risiko in einem Crossover-Verfahren vier Wochen lang täglich Rotwein entsprechend 30 g Alkohol oder die gleiche Menge entalkoholisierten Rotwein tranken. Vor und nach jeder Interventionsphase wurde Blut abgenommen und 25 verschiedene Biomarker für Entzündungen analysiert [10]. Dabei zeigte sich, dass sowohl der Alkohol als auch die Polyphenole des Rotweins antientzündliche Eigenschaften aufweisen, die sich nur teilweise überlappen. Die Polyphenole beeinflussten insbesondere die Bildung von Leukozyten-Adhäsionsmolekülen, z.B. E-Selektin und Interleukin 6. Alkohol und Polyphenole verminderten beide eine Reihe von löslichen Entzündungsmolekülen, wie CD40-Antigen, Interleukin 16, VCAM-1 und MCP-1. Auf diesem Weg könnte ein moderater Weingenuss zur Prävention von Herzgefäß-Erkrankungen beitragen [3].

Von den Polyphenolen des Weins steht vor allem das Resveratrol (▶ **Abb.3**) im Mittelpunkt des Interesses. Resveratrol kann experimentell der Entstehung einer Arteriosklerose auf verschiedenen Stufen entgegenwirken. Eine erhöhte NO-Bildung verhindert die endotheliale Dysfunktion und die Ausbildung von Entzündungen in den Gefäßen [39]. Resveratrol kann über die bessere NO-Bildung auch den Blutdruck in der Gefäßwand senken. Seine antioxidativen Wirkungen schützen das LDL-Cholesterin vor Oxidation, die lipidsenkende Wirkung sorgt zudem für weniger oxidierbares LDL [36]. Die antiproliferative Wirkung verhindert die Vermehrung von glatten Muskelzellen in der Gefäßwand, die als wichtiger Schritt in der Arterioskleroseentstehung gilt. Resveratrol kann zudem Sirtuine, besonders das SIRT1 aktivieren. Sirtuine haben in Tierversuchen eine lebensverlängernde Wirkung – vergleichbar einer Kalorienrestriktion – gezeigt. Diskutiert werden hier neben den indirekten auch Sirtuin-ähnliche direkte Effekte des Weininhaltsstoffs [5, 28, 29, 38].

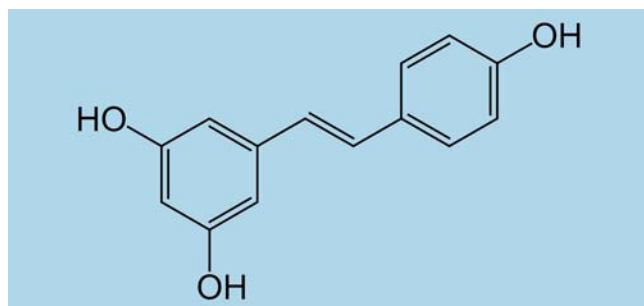


Abb.3 Strukturformel von Resveratrol (Quelle: Wikimedia Commons; Autor: Fvasconcellos).

Die beschriebenen Effekte könnten eine zusätzliche gesundheitsrelevante Bedeutung des Weins erklären, der über die reine Alkoholwirkung hinaus geht [3, 14]. Allerdings ist die Datenlage aus epidemiologischen und experimentellen Studien uneinheitlich. Es bestehen zudem weiterhin Unsicherheiten über die biologische Verfügbarkeit der Polyphenole und ihrer Metabolite in

vivo. Bislang sind erst wenige Experimente am Menschen durchgeführt worden, sodass endgültige Beweise für etliche der gesundheitsfördernden Effekte des Resveratrols und anderer Weinphenole noch ausstehen. Derzeit laufen fast 50 klinische Studien, von denen man sich klare Belege verspricht. Daraus folgt, dass es basierend auf jetzigem Stand der Forschung nicht gerechtfertigt ist, dem Weinkonsum alleine aufgrund des Gehalts an Polyphenolen einen höheren gesundheitlichen Nutzen zuzuweisen als anderen alkoholischen Getränken. Die durchweg gesünderen Trinkmuster von Weinkonsumenten scheinen nicht unerheblich an den gezeigten Unterschieden beteiligt zu sein. Ebenso ist bislang unklar, ob dem Rotwein gegenüber Weißwein ein höherer Gesundheitswert zukommt.

Fazit

Regelmäßiger, moderater Weingenuss ist inzwischen als Bestandteil eines „gesunden Lebensstils“ anerkannt. Aufgrund fehlender kontrollierter Interventionsstudien sind therapeutische Empfehlungen zum Alkohol- bzw. Weingenuss derzeit nicht zulässig. In Umkehrung gibt es aber keine wissenschaftliche Basis dafür, Menschen mit täglich moderatem Weinkonsum zu einem geringeren Konsum oder gar zur Abstinenz zu drängen, es sei denn, es bestehen relevante gesundheitliche oder sonstige Gründe. Bei Mengen von mehr als 20 g Alkohol (≈ 200 ml Wein) pro Tag für Frauen und 30 g (≈ 300 ml Wein) für Männer ist jedoch keine weitere Risikominderung im Herz-Kreislaufbereich erkennbar. Da ab dieser Dosis die alkoholassoziierten Risiken – wie Leber- und Pankreas-Erkrankungen, bestimmte Malignome und Sucht – ansteigen, ist von einem mehr als moderatem Konsum dringend abzuraten.

Autorenerklärung: N. Worm und G.G. Belz sind Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Weinakademie (DWA) und haben in der Vergangenheit für Kongress- und Vortragsaktivitäten der DWA finanzielle Unterstützungen entgegengenommen. C. Stein-Hammer ist die wissenschaftliche Leiterin der DWA, Mainz.

Literatur

- 1 Alkerwi A, Boutsen M, Vaillant M et al. Alcohol consumption and the prevalence of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis* 2009; 204: 624–635
- 2 Arner E, Westermark PO, Spalding KL et al. Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes* 2010; 59: 105–109
- 3 Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martinez P et al. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients* 2012; 4: 759–781
- 4 Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32: 2123–2132
- 5 Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 493–506
- 6 Beulens JW, Algra A, Soedamah-Muthu SS et al. Alcohol consumption and risk of recurrent cardiovascular events and mortality in patients with clinically manifest vascular disease and diabetes mellitus: the Second Manifestations of ARterial (SMART) disease study. *Atherosclerosis* 2010; 212: 281–286
- 7 Beulens JW, Rimm EB, Ascherio A et al. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. *Ann Intern Med* 2007; 146: 10–19

- 8 *Briasoulis A, Agarwal V, Messerli FH.* Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. *Journal Clin Hypertens (Greenwich, Conn)* 2012; 14: 792–798
- 9 *Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ et al.* Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011; 342: d636
- 10 *Chiva-Blanch G, Urpi-Sarda M, Llorach R et al.* Differential effects of polyphenols and alcohol of red wine on the expression of adhesion molecules and inflammatory cytokines related to atherosclerosis: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 326–334
- 11 *Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB et al.* Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 833–850
- 12 *Criqui MH, Ringel BL.* Does diet or alcohol explain the French paradox? *Lancet* 1994; 344: 1719–1723
- 13 *Davies MJ, Baer DJ, Judd JT et al.* Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 2559–2562
- 14 *de Gaetano G, Di Castelnuovo A, Donati MB et al.* The mediterranean lecture: wine and thrombosis—from epidemiology to physiology and back. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 466–471
- 15 *Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE.* Alcohol consumption in the severely obese: relationship with the metabolic syndrome. *Obes Res* 2002; 10: 245–252
- 16 *Ford ES, Zhao G, Tsai J et al.* Low-risk lifestyle behaviors and all-cause mortality: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III Mortality Study. *Am J Public Health* 2011; 101: 1922–1929
- 17 *Furtwaengler NA, de Visser RO.* Lack of international consensus in low-risk drinking guidelines. *Drug and alcohol review* 2013; 32: 11–18
- 18 *German JB, Walzem RL.* The health benefits of wine. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 561–593
- 19 *Joosten MM, Beulens JW, Kersten S et al.* Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomised, crossover trial. *Diabetologia* 2008; 51: 1375–1381
- 20 *Joosten MM, Chiuve SE, Mukamal KJ et al.* Changes in alcohol consumption and subsequent risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes* 2011; 60: 74–79
- 21 *Kenkre PV, Lindeman RD, Lillian Yau C et al.* Serum insulin concentrations in daily drinkers compared with abstainers in the New Mexico elder health survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: M960–963
- 22 *McFadden CB, Brensinger CM, Berlin JA et al.* Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. *Am J Hypertens* 2005; 18: 276–286
- 23 *Mukamal KJ.* Understanding the mechanisms that link alcohol and lower risk of coronary heart disease. *Clin Chem* 2012; 58: 664–666
- 24 *Mukamal KJ, Chiuve SE, Rimm EB.* Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy lifestyles. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2145–2150
- 25 *Mukamal KJ, Chiuve SE, Rimm EB.* Does alcohol prevent mortality or does it just prevent coronary heart disease? *Arch Intern Med* 2007; 167: 970
- 26 *Pai JK, Hankinson SE, Thadhani R et al.* Moderate alcohol consumption and lower levels of inflammatory markers in US men and women. *Atherosclerosis* 2006; 186: 113–120
- 27 *Pai JK, Mukamal KJ, Rimm EB.* Long-term alcohol consumption in relation to all-cause and cardiovascular mortality among survivors of myocardial infarction: the Health Professionals Follow-up Study. *Eur Heart J* 2012; 33: 1598–1605
- 28 *Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN et al.* Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab* 2008; 8: 157–168
- 29 *Poulsen MM, Jorgensen JO, Jessen N et al.* Resveratrol in metabolic health: an overview of the current evidence and perspectives. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1290: 74–82
- 30 *Retterstol L, Berge KE, Braaten O et al.* A daily glass of red wine: does it affect markers of inflammation? *Alcohol Alcohol* 2005; 40: 102–105
- 31 *Rimm EB, Williams P, Fosher K et al.* Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319: 1523–1528
- 32 *Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ et al.* Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d671
- 33 *Rosenbloom JJ, Mukamal KJ, Frost LE et al.* Alcohol consumption patterns, beverage type, and long-term mortality among women survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012; 109: 147–152
- 34 *Sierksma A, Patel H, Ouchi N et al.* Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2004; 27: 184–189
- 35 *Sierksma A, van der Gaag MS, Kluit C et al.* Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels; a randomized, diet-controlled intervention study. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 1130–1136
- 36 *Spanier G, Xu H, Xia N et al.* Resveratrol reduces endothelial oxidative stress by modulating the gene expression of superoxide dismutase 1 (SOD1), glutathione peroxidase 1 (GPx1) and NADPH oxidase subunit (Nox4). *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 (04): 111–116
- 37 *St Leger AS, Cochrane AL, Moore F.* Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* 1979; 1: 1017–1020
- 38 *Timmers S, Hesselink MK, Schrauwen P.* Therapeutic potential of resveratrol in obesity and type 2 diabetes: new avenues for health benefits? *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1290: 83–89
- 39 *Timmers S, Konings E, Bilet L et al.* Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab* 2011; 14: 612–622
- 40 *Wakabayashi I, Kobaba-Wakabayashi R, Masuda H.* Relation of drinking alcohol to atherosclerotic risk in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1223–1228
- 41 *Zern TL, Fernandez ML.* Cardioprotective effects of dietary polyphenols. *J Nutr* 2005; 135: 2291–2294



Prof. Dr. Nicolai Worm
Deutsche Hochschule für Prävention
und Gesundheitsmanagement (DHfPG),
Saarbrücken



Prof. Dr. G. G. Belz
Privatpraxis für Innere Medizin,
Kardiologie, Klinische Pharmakologie,
Wiesbaden



Dr. C. Stein-Hammer
Deutsche Weinakademie,
Mainz