

## МЕХАНИЗМИ ПРОТЕКТИВНОГ ДЕЈСТВА УМЕРЕНОГ КОНЗУМИРАЊА АЛКОХОЛА НА КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ

Бранко ЈАКОВЉЕВИЋ<sup>1</sup>, Катарина ПАУНОВИЋ<sup>1</sup>, Горан БЕЛОЈЕВИЋ<sup>1</sup>, Весна СТОЈАНОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт за хигијену и медицинску екологију, Медицински факултет, Београд;

<sup>2</sup>Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

Алкохолна пића се у исхрани људи користе хиљадама година, а штетне последице претераног конзумирања алкохола добро су познате. Многобројне студије из епидемиологије, међутим, указале су на смањење стопе морталитета и морбидитета од кардиоваскуларних болести код особа које „умерено“ конзумирају алкохол (једно пиће до два пића дневно) без обзира на врсту алкохолног пића. Овај рад је преглед познатих ефеката алкохола на молекулском нивоу којима он вероватно остварује протективно дејство на кардиоваскуларни систем – на липопротеине крви, функцију ендотелних ћелија и процесе стварања и разградње тромба у оквиру генетских фактора и полних разлика. Иако није оправдано промовисати повећање конзумирања алкохола, треба мере превенције усмерити на смањење других фактора ризика за појаву кардиоваскуларних болести.

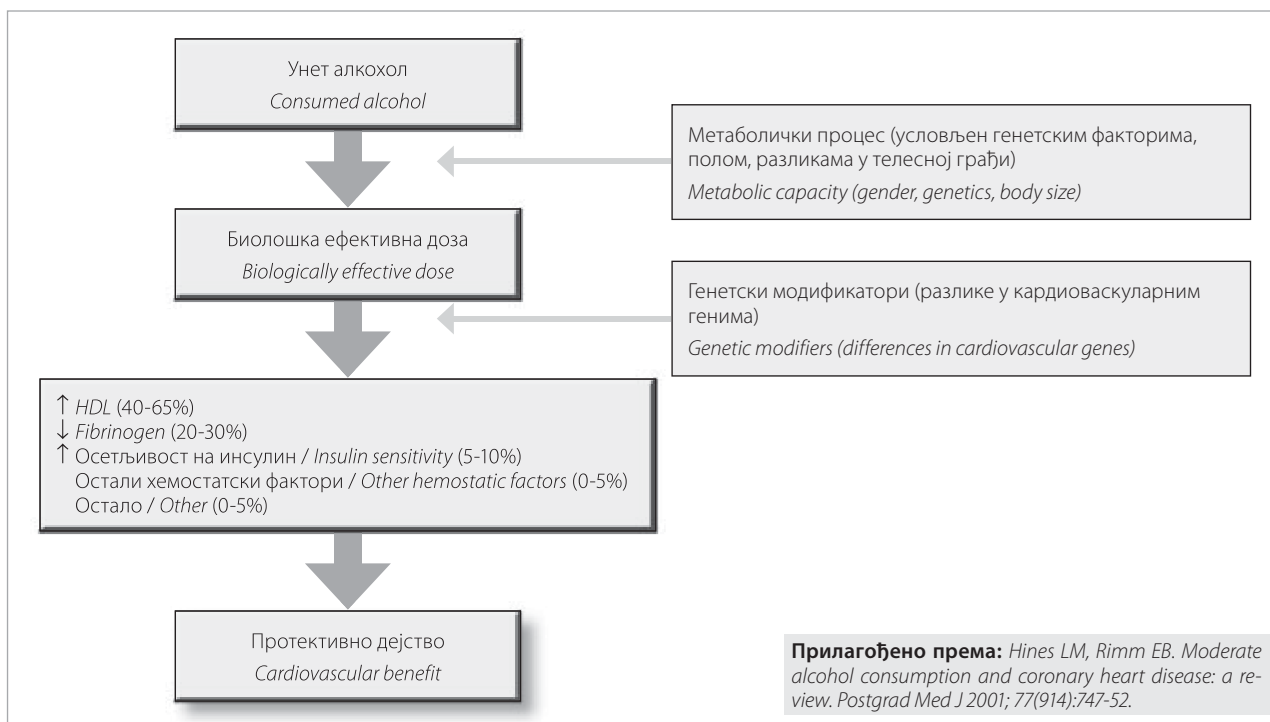
**Кључне речи:** алкохол, умерено конзумирање, молекулски механизми

### УВОД

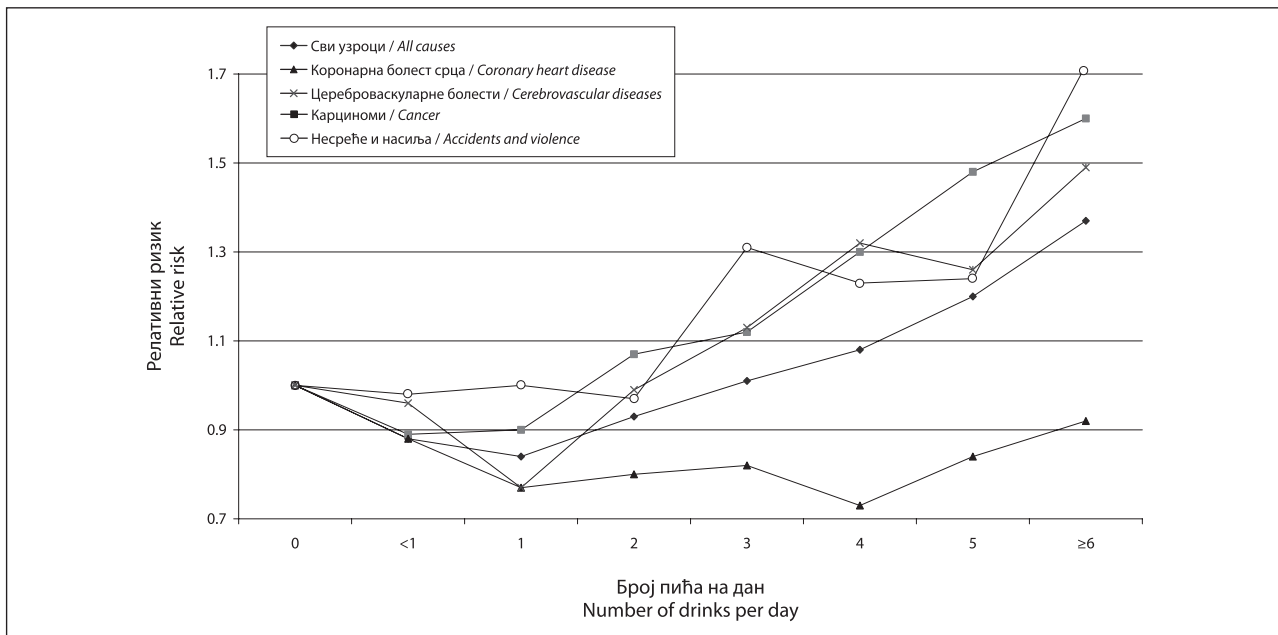
Историја коришћења алкохола у исхрани људи дуга је хиљадама година, али су научна истраживања његовог дејства на човеково здравље почела тек у 20. веку. У жижи интересовања дуги низ година налазили су се прекомерно конзумирање алкохола и његове акутне и трајне здравствене и социјалне последице [1]. Веровало се да штетни ефекти алкохола зависе од дозе, међутим, налази новијих студија указују на то да хронично конзумирање алкохола у умереним количинама – такозвано умерено пијење, испољава протективно дејство на опште здравствено ста-

ње човека, а посебно на кардиоваскуларни систем. Механизми којима алкохол испољава корисне ефекте на кардиоваскуларни систем су сложени и нису у потпуности разјашњени. Поједностављена илустрација ових процеса, који ће бити детаљније описани, представљена је на схеми 1.

Прва запажања су проистекла из националних студија које су на бази просечног уноса алкохолних пића у одређеној земљи указале на инверзан однос конзумирања вина и инциденције коронарне болести [2]. Такве студије нису довољно убедљиве због тога што не пружају податке о типичном уносу алкохолних пића код појединаца, већ друштва као це-



**СХЕМА 1.** Механизми протективног дејства умереног конзумирања алкохола на кардиоваскуларни систем.  
**SCHEME 1.** Mechanisms of beneficial effect of moderate alcohol consumption on the cardiovascular system.



**ГРАФИКОН 1.** Конзумирање алкохола и релативни ризик од умирања током дванаестогодишњег надгледања 276.802 Американца старости од 40 до 59 година.

**GRAPH 1.** Alcohol consumption and relative risk of death over 12 years in the American prospective study of 276,802 men aged 40-59.

**Извор:** Boffeta P, Garlinkel I. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. *Epidemiology* 1990; 1:342-8.

лине, занемарујући остале факторе ризика за појаву болести, али могу послужити за евалуацију повезаности промена у количини конзумирања алкохола и инциденције одређених болести током времена [3].

Студије из епидемиологије су утврдиле да постоји специфичан однос конзумирања алкохола и стопе морбидитета, односно морталитета, који је дефинисан као крива у облику латиничних слова *J*, односно *U*, на којој је алкохол представљен у растућим концентрацијама на *x* оси, а стопа морбидитета, односно морталитета на *y* оси. Доказано је да умерено конзумирање алкохола смањује општу стопу морталитета [4, 5], као и стопе специфичног морталитета када су у питању канцер [4, 6], исхемијски церебрални инсулт [7] и коронарна болест [7, 8], што је приказано на графикону 1. Однос алкохола и морбидитета такође се може представити кривом у облику латиничних слова *J* и *U* код оболевања од коронарне болести [9, 10], инфаркта миокарда [11], конгестивне инсуфицијенције рада срца [12, 13], цереброваскуларних болести [14] и артеријске хипертензије [15, 16]. Примедбе на већину ових истраживања углавном су везане за начин избора групе испитаника која не конзумира алкохол. Апстиненти могу да буду особе које су престале да конзумирају алкохол или због болести, или због лечења од алкохолизма, или других разлога који, сами по себи, носе факторе ризика за појаву коронарне болести. Исти налази су, међутим, потврђени и у студијама у којима су из контролне групе били искључени испитаници који су апстинирали из здравствених разлога [4, 9].

На основу тих резултата, опште је прихваћено да се „умерено“ конзумирање алкохола дефинише као дневно конзумирање од једне до две стандардне дозе алкохолних пића, коју представља количина алкохолног пића која садржи око 10 g алкохола: кригла

пива од 350 ml, чаша вина од 150 ml, чашица жестоког пића од 40 ml [17].

## АЛКОХОЛ И ЛИПОПРОТЕИНИ

Студије из биохемије које су испитивале утицај алкохола на холестерол показале су повећање концентрације холестерола *HDL* (*high density lipoprotein* – липопротеин велике густине) у плазми за 5 mg/dl после свакодневног умереног конзумирања алкохола [18]. Према студији Рима (*Rimm*) и сарадника [19], код особа које су умерено конзумирале алкохол (до 30 g дневно) дошло је до повећања концентрације *HDL* за 4 mg/dl у односу на апстиненте. Велики број студија потврдио је повећање концентрације укупног холестерола *HDL* при умереном конзумирању алкохола [20, 21], а новије студије су отишле и корак даље, упућујући на повећање и концентрације његових субфракција – *HDL*<sub>2</sub> [22] и *HDL*<sub>3</sub> [23] – или обе субфракције истовремено [24].

Механизми којима алкохол доводи до повећања концентрације холестерола *HDL* још нису разјашњени. Показало се да у јетри под дејством алкохола долази до директне стимулације производње две главне компоненте *HDL* – аполипопротеина *A-I* [19, 25] и аполипопротеина *A-II* [25]. С друге стране, концентрација *HDL* може бити индиректно повећана због истовременог смањења концентрације хиломикрона, *VLDL* (*very low density lipoprotein* – липопротеин врло мале густине) и *LDL* (*low density lipoprotein* – липопротеин мале густине) у крви [19]. Алкохол би могао да утиче и на пренос липида и аполипопротеина из *VLDL* и хиломикрона у ткивима помоћу стимулације активности ензима *LPL* (липопротеинска липаза). Ово дејство је потврђено после утврђивања пове-

ћања активности ензима након четири недеље умереног конзумирања алкохола [23], као и смањења његове активности после апстиненције у трајању од само осам дана [25].

Сматра се да је „незрели” *HDL* или *pre-HDL* (*pre-high density lipoprotein*) далеко осетљивији на дејство алкохола од тзв. зрелог *HDL* [26], а његова улога је везивање слободног холестерола у реверзном транспорту холестерола, којим се он уклања из периферних ткива.

Велики број студија је показао да је повећање концентрације *HDL* праћено смањењем концентрације холестерола *LDL* [20-21]. Сматра се да алкохол не утиче на синтезу или метаболизам холестерола *LDL*, већ на његову оксидацију. Кил (*Kiechl*) и сарадници [27] су показали утицај алкохола на пероксидацију липида у зависности од дозе која се конзумира, односно да при умереном конзумирању алкохола (мање од 50 g дневно) долази до инхибиције пероксидације *LDL* и смањеног стварања продукта липидне пероксидације, који имају знатни атерогени потенцијал, а да при конзумирању алкохола у дозама већим од 50 g на дан долази до стимулације пероксидације.

Многе студије су покушале да утврде допринос појединих компоненти алкохолних пића на антиоксидационо и антиатерогено дејство алкохола. Доказано је да црно вино садржи флавоноиде значајног антиоксидационог потенцијала [28], који се у мањој количини налазе и у другим алкохолним пићима. Међутим, није потврђено да се кардиопротективно дејство конзумирања црног вина може искључиво приписати антиоксидационом ефекту флавоноида, јер неки од њих не постижу довољно велику концентрацију у крви да би спречили оксидацију *LDL* [29]. Зато и даље остаје без одговора питање самосталног и удруженог дејства етанола и флавоноида у овим процесима.

Утицај алкохола на друге липиде крви још није потпуно испитан. Неке студије из епидемиологије су показале да умерено конзумирање алкохола не мења концентрацију триглицерида у плазми [20]; друге студије, пак, указују на повећање концентрације триглицерида [19, 23]. Алкохол смањује концентрацију липопротеина (*a*) – *Lp(a)* – липопротеинске партикуле која може да утиче на процес фибринолизе [19, 21], мада то није потврђено у свим студијама [20].

Важно је поменути да још нема података о могућем утицају алкохола на друге ензиме у метаболизму холестерола: хепатичну липазу (*HL*), холестерил-естар транспортујући протеин (*CE1P*) и лецитин-холестерол ацил трансферазу (*LCAT*), као и ацетилхидролазу и параоксоназу фактора активације тромбоцита [17].

## АЛКОХОЛ И АРТЕРИЈСКИ ЕНДОТЕЛ

Предложене су разне теорије којима се објашњава како би алкохол могао да се умеша у запаљењски процес у ендотелу артерија после формирања масних наслага. Могуће је да алкохол ремети функцију *NF-κB*, фактора који служи за транскрипцију гена за три целуларна адхезиона молекула (*VCAM-1*,

*ICAM-1* и *ELAM-1*), који се налазе на површини ћелија ендотела [30]. Због тога долази до смањења експресије ових адхезионих молекула на површини ендотелних ћелија, чиме се онемогућава привлачење моноцита из циркулације и зауставља атерогенеза у раној фази.

Следећа карика у процесу атерогенезе је пролиферација пенастих ћелија у плаку. Блокада ензима редуктазе хидроксиметилглутарил-коензима *A* (*HMG-CoA*) у ендотелним ћелијама могла би да доведе до супресије ћелијске пролиферације, али су потребна даља истраживања да би се утврдило да ли алкохол има овакав ефекат [1].

Особе које умерено конзумирају алкохол имају ниже нивое *C*-реактивног протеина у плазми, који је један од важних показатеља запаљења на нивоу ендотелних ћелија. Имхоф (*Imhof*) и сарадници [31] су показали да се однос количине алкохола и концентрације *C*-реактивног протеина представља кривом у облику латиничног слова *U*.

Директан утицај алкохола на функцију ендотелних ћелија, мерен методом постисхемијске дилатације брахијалне артерије посредоване крвним током (*BAFMD*) или биомаркерима ендотелне функције, није доказан у студији Зилкенса (*Zilkens*) и сарадника [32]. Поред овога, протективно дејство конзумирања алкохолних пића могло би бити последица стимулације синтезе и ослобађања азот-моноксида (*NO*) из ћелија ендотела [33]. Азот-моноксид испољава вазодилатационо дејство на месту секреције, чиме се поправља проток крви у близини плака. Сматра се да само флавоноиди из црног вина имају улогу у ослобађању азот-моноксида [33].

## АЛКОХОЛ И КОАГУЛАБИЛНОСТ КРВИ

Умерено конзумирање алкохола може да утиче на смањење агрегације тромбоцита, као што су показали неки истраживачи [34], при чему се овај ефекат искључиво приписује етанолу, а не неалкохолним компонентама алкохолних пића, односно флавоноидима [35].

Утврђено је да умерено конзумирање алкохола не нарушава нормалну синтезу фактора коагулације, већ смањује секрецију тромбоцитних гранула и инхибира продукцију тромбосана *A<sub>2</sub>* [36]. Алкохол такође може да утиче на структурни интегритет активираних тромбоцита тако што доводи до промене облика тромбоцита и спречава ослобађање садржаја тромбоцитних гранула, онемогућавајући привлачење осталих тромбоцита [37]. Могуће је да под утицајем алкохола долази и до смањења концентрације фибриногена у крви, чиме се даље утиче на успоравање процеса стварања тромба [35].

Студије из епидемиологије су доказале стимулацију процеса фибринолизе под дејством алкохола. У студији Хендрикса (*Hendriks*) и сарадника [38] доказано је да умерено конзумирање алкохола доводи до повећања ткивног типа активатора плазминогена (*t-PA*), који стимулише конверзију плазминогена у активну форму – плазмин, чиме се убрзава разградња тромба у крвном суду. Повећање лучења *t-PA* под

дејством алкохола доказано је и *in vitro* у културама ендотелних ћелија [39].

### ОСТАЛИ ЕФЕКТИ АЛКОХОЛА

Новије студије указују на постојање тзв. алкохол-хомоцистеинског парадокса: алкохол истовремено изазива и повећање концентрације хомоцистеина (*tHcy*), који је доказан фактор ризика за појаву кардиоваскуларних болести [40]. Могуће објашњење је да тај процес зависи од количине алкохола. Тако су Келер (*Koehler*) и сарадници [41] утврдили да умерено конзумирање алкохола (до два пића дневно) смањује концентрацију хомоцистеина, док веће конзумирање алкохола доводи до повећања његове концентрације. Однос концентрација алкохола и хомоцистеина може се представити кривом у облику латиничног слова *J*. У женској популацији, међутим, однос концентрација алкохола и хомоцистеина био је линеаран [42]. С обзиром на то да у разлагању хомоцистеина учествују витамин *B<sub>12</sub>*, фолна киселина и витамин *B<sub>6</sub>*, а у његовом стварању протеини унети храном, неопходно је контролисати утицај других фактора на дејство хомоцистеина на кардиоваскуларни систем.

### ПОЛ И ЕФЕКТИ АЛКОХОЛА

Још једно нерешено питање односи се на утицај пола испитаника у модификовању односа конзумирања алкохола и кардиоваскуларних болести. Претпоставка о различитом утицају алкохола на жене и мушкарце заснива се на разликама у телесном саставу, ресорпцији и метаболизму алкохола између мушкараца и жена (жене имају мање алкохолне дехидрогеназе у желуцу) и кардиопротективној улози хормона јајника и мањем ризику од оболевања жена у пременопаузи [3]. Међутим, студије којима су обухваћени здрави мушкарци [7-9, 11, 13] и здраве жене [20] показале су да умерено конзумирање алкохола смањује ризик од коронарне болести код оба пола. Оне су ипак указале на то да је оптимална количина алкохола која испољава протективно дејство мања код жена него код мушкараца, због чега се опште препоруке за популацију дефинишу као два пића дневно за мушкарце и не више од једног пића за жене које нису трудне [43].

### ГЕНОМ И ЕФЕКТИ АЛКОХОЛА

Везу између алкохола и кардиоваскуларних болести, осим фактора средине и стила живота, вероватно модификују и генетски фактори. Рађена су истраживања о разликама у активности гена који кодира ензим алкохолну дехидрогеназу (*ADH*), који има улогу у метаболизму алкохола у јетри. Позната су три облика ензима алкохолне дехидрогеназе – *ADH1*, *ADH2*, *ADH3*, односно три подформе ензима *ADH2* и две форме ензима *ADH3*, чије варијације испољавају различите кинетичке одлике. У популацији белаца најчешће су варијације на локусу за *ADH3*, чи-

ме су одређена два облика ензима – брзи и спори, који алкохол разлажу различитом брзином. Свака особа носи две копије гена *ADH3*, односно два спора или два брза, или један брзи и један спори алел гена *ADH3* [1].

Хајнс (*Hines*) и Стамфер (*Stampfer*) [44] су проучавали однос између ових алела и ризика за појаву кардиоваскуларних болести и утврдили да носиоци два брза алела који свакодневно конзумирају алкохол, у поређењу са особама које ретко конзумирају алкохол (мање од једном недељно), а такође имају оба брза алела, испољавају 38% мањи ризик од појаве инфаркта миокарда. С друге стране, носиоци оба спора алела људи који свакодневно конзумирају алкохол, у поређењу са носиоцима оба спора алела који ретко конзумирају алкохол, испољавају чак 86% мањи ризик од појаве инфаркта миокарда. Такви резултати указују на то да је смањење ризика од појаве инфаркта последица дуже изложености алкохолу – било чешћег конзумирања алкохола или његовог споријег метаболизма. Иста студија је показала да особе које свакодневно конзумирају алкохол, а при томе имају оба спора алела, имају веће концентрације холестерола *HDL* у крви од особа које немају оба спора алела, што такође може бити важно у објашњењу међусобне везе алкохола, генетских фактора и кардиоваскуларних болести.

Поред наведеног, неке студије *in vitro* су показале утицај алкохола на експресију читавог низа гена који би могли да допринесу развоју кардиоваскуларних болести. Тако су на културама ендотелних ћелија изложеним малим количинама алкохола демонстрирана инхибиција транскрипције гена *PAI-1* (гена који кодира ензим инхибитор активатора плазминогена) и стимулација транскрипције *t-PA* и *u-PA* гена, чиме се вероватно остварује утицај на процес фиринолизе [3, 45].

С обзиром на мали број студија о ефектима конзумирања алкохола на генску регулацију, неопходно је усмерити даља истраживања ка овом пољу.

### ЗАКЉУЧАК

Резултати описаних студија јасно потврђују да конзумирање алкохола у умереним количинама смањује ризик од кардиоваскуларних болести, као и да је та веза на нивоу молекула веома сложена. И поред несумњивог корисног дејства умереног конзумирања алкохола, сматрамо да није оправдано промовисати повећање конзумирања алкохола на нивоу целе популације, већ да главне превентивне мере треба усмерити на смањење других фактора ризика за појаву кардиоваскуларних болести – пушења, дислипотеиније, недовољне физичке активности, гојазности и хипертензије.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Zakhari S. Alcohol and the cardiovascular system. Molecular mechanisms for beneficial and harmful action. *Alcohol Health Res World* 1997; 21(1):21-9.
2. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D. Review of moderate alcohol



- consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine or spirits? *Br Med J* 1996; 312:731-6.
3. Hines LM, Rimm EB. Moderate alcohol consumption and coronary heart disease: a review. *Postgrad Med J* 2001; 77(914):747-52.
  4. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW, Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997; 337(24):1705-14.
  5. Renaud SC, Gueguen R, Achenker J, D'Houtaud A. Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. *Epidemiology* 1998; 9(2):184-8.
  6. Boffeta P, Garlinkel I. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. *Epidemiology* 1990; 1:342-8.
  7. Hart CL, Smith GD, Hole DJ, Hawthorne VM. 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 Med J* 1999; 318(7299):1725-9.
  8. Paunio M, Virtamo J, Gref CG, Heinonen OP. Serum high density lipoprotein cholesterol, alcohol, and coronary mortality in male smokers. *Br Med J* 1996; 312(7040):1200-3.
  9. McElduff P, Dobson AJ. How much alcohol and how often? Population based case-control study of alcohol consumption and risk of a major coronary event. *Br Med J* 1997; 314(7088):1159.
  10. Mann JI. Diet and risk of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Lancet* 2002; 360(9335):783-9.
  11. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2003; 348(2):109-18.
  12. Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *JAMA* 2001; 285(15):1971-7.
  13. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, Djousse L, Ellison RC, Vasan RS, Levy D. Alcohol consumption and risk of congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2002; 136(3):181-91.
  14. Berger K, Ajani UA, Kase CS, Gaziano JM, Buring JE, Glynn RJ, Hennekens CH. Light-to-moderate alcohol consumption and the risk of stroke among U.S. male physicians. *N Engl J Med* 1999; 341(21):1557-64.
  15. Stojanov V. Arterijska hipertenzija – dvadesetogodišnje praćenje. Beograd: Medicinski fakultet, CIBIF; 1999.
  16. Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, Nieto FJ, Heiss G. Alcohol consumption and the incidence of hypertension. *Hypertension* 2001; 37(5):1242-56.
  17. Mukamal KJ, Rimm EB. Alcohol's effects on the risk for coronary heart disease. *Alcohol Health Res World* 2001; 25(4):255-61.
  18. Linn S, Carroll A, Johnson C, Fulwood R, Kalsbeek W, Briefel R. High-density lipoprotein cholesterol and alcohol consumption in US white and black adults: Data from NHANES II. *Am J Pub Health* 1993; 83(6):811-6.
  19. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br Med J* 1999; 319:1523-8.
  20. Nanchahal K, David Ashton W, Wood D. Alcohol consumption, metabolic cardiovascular risk factors and hypertension in women. *Int J Epidemiol* 2000; 29(1):57-64.
  21. Agarwal DP. Cardioprotective effects of light-moderate consumption of alcohol: a review of putative mechanisms. *Alcohol Alcohol* 2002; 37(5):409-15.
  22. Rumpler WV, Clevidence BA, Muesing RA, Rhodes DG. Changes in women's plasma lipid and lipoprotein concentrations due to moderate consumption of Alcohol and affected by dietary fat level. *J Nutr* 1999; 129(9):1713-7.
  23. Nishiwaki M, Ishikawa T, Ito T, Shige H, Tomiyasu K, Nakajima K, et al. Effects of alcohol on lipoprotein lipase, hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin: cholesterol acyltransferase in high-density lipoprotein cholesterol elevation. *Atherosclerosis* 1994; 111(1):99-109.
  24. Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, Van Denburgh M, et al. Moderate alcohol intake, increased levels of High Density Lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329(25):1829-34.
  25. Valimaki M, Kahri J, Laitinen K, Lahdenpera S, Kuusi T, Ehnholm C, et al. High density lipoprotein subfractions, apolipoprotein A-I containing lipoproteins, lipoprotein (a), and cholesteryl ester transfer protein activity in alcoholic women before and after ethanol withdrawal. *Eur J Clin Invest* 1993; 23(7):406-17.
  26. Avdulov NA, Chochina SV, Agbavboa U, Wood WG. Cholesterol efflux to high-density lipoproteins and apolipoprotein A-I phosphatidylcholine complexes is inhibited by ethanol: role of apolipoprotein structure and cooperative interaction of phosphatidylcholine and cholesterol. *Biochemistry* 2000; 39(34):599-606.
  27. Kiechl S, Willeit J, Rungger G, Egger G, Oberhollenzer F, Bonora E. Alcohol consumption and atherosclerosis: What is the relation? Prospective results from the Bruneck Study. *Stroke* 1998; 29(5):900-7.
  28. Schramm DD, Pearson DA, German JB. Endothelial cell basal PGI2 release is stimulated by wine in vitro: one mechanism that may mediate the vasoprotective effects of wine. *Nutr Biochem* 1997; 8:647-51.
  29. De Vries JHM, Hollman PCH, Van Amersfoort I, Olthof MR, Katan MB. Red wine is a poor source of bioavailable flavonols in men. *J Nutrition* 2001; 131(3):745-8.
  30. Grilli M, Ghiu JJ, Lenardo MJ. NF-kappa B and Rel: Participants in a multifactorial transcriptional regulatory system. *Int Rev Cytol* 1993; 143:1-62.
  31. Imhof A, Froelich M, Brenner H, Boeing H, Pappas MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet* 2001; 357(9258):763-7.
  32. Zilkens RR, Rich L, Burke V, Beilin LJ, Watts GF, Puddey IB. Effects of alcohol intake on endothelial function in men: a randomized controlled trial. *J Hypertension* 2003; 21(1):97-103.
  33. Leikert JE, Rathel TR, Wohlfart P, Cheynier V, Vollmar AM, Dirsch VM. Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells. *Circulation* 2002; 106(13):1614.
  34. Rubin R. Effect of ethanol on platelet function. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23:1114-8.
  35. Pellegrini N, Pareti FI, Stabile F, Brusamolino A, Simonetti P. Effects of moderate consumption of red wine on platelet aggregation and haemostatic variables in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50(4):209-13.
  36. McKenzie CR, Eisenberg PR. Alcohol, coagulation and arterial thrombosis. In: Zakhari S, Wassef M., eds. *Alcohol and the cardiovascular system*. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Research Monograph No 31. NIH Pub No 96-4133. Bethesda: National Institutes of Health; 1996. p.413-439.
  37. Stubbs CD, Rubin R. Effect of ethanol on platelet phospholipase A2. *Lipids* 1992; 27(4):255-60.
  38. Hendriks HFJ, Veenstra J, Velthuis-Te Wierik EJM, Shaafsma G, Klufft C. Effect of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. *Br Med J* 1994; 308(6935):1003-6.
  39. Laug WE. Ethyl alcohol enhances plasminogen activator secretion by endothelial cells. *JAMA* 1983; 250(6):772-6.
  40. Bleich S, Bleich K, Bitterman HJ, Degner D, Kropp S, Sperling W, et al. Moderate alcohol consumption in social drinkers raises plasma homocysteine levels: a contradiction to the „French paradox“. *Alcohol Alcohol* 2001; 36:189-92.
  41. Koehler KM, Baumgartner RN, Garry PJ, Allen RH, Stabler SP, Rimm EB. Association of folate intake and serum homocysteine in elderly persons according to vitamin supplementation and alcohol use. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(3):628-37.
  42. Mennen LI, De Courcy GP, Guillard JC, Ducros V, Bertrais S, Nicolas JP, et al. Homocysteine, cardiovascular disease risk factors, and habitual diet in the French supplementation with antioxidant vitamins and minerals study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(6):1279-89.
  43. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. The Seventh Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 03-5233; 2003.
  44. Hines LM, Stampfer MJ. Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344:549-55.
  45. Grenett HE, Aikens ML, Torres JA. Ethanol transcriptionally up-regulates t-PA and u-PA gene expression in cultured human endothelial cells. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:849-53.

## MECHANISMS OF PROTECTIVE EFFECTS OF MODERATE ALCOHOL CONSUMPTION ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Branko JAKOVLJEVIĆ<sup>1</sup>, Katarina PAUNOVIĆ<sup>1</sup>, Goran BELOJEVIĆ<sup>1</sup>, Vesna STOJANOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute for Hygiene and Medical Ecology, School of Medicine, Belgrade;

<sup>2</sup>Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

### ABSTRACT

Consumption of alcoholic beverages has been known in many cultures since the ancient civilizations, so harmful consequences of excessive alcohol intake have been well explained. Many epidemiological studies confirmed lower morbidity and mortality rates of cardiovascular diseases in persons who drink alcohol "moderately" (1-2 drinks a day), independently of the kind of alcoholic beverage. This paper presents the review of molecular mechanisms that are believed to explain cardioprotective effect of moderate drinking – alcohol effects on lipoproteins, endothelial cells, blood clot formation and dissolution, as well as genetic and gender variances modifying the relation. A simple recommendation regarding the increase of al-

cohol consumption cannot be made on population level. The professionals must therefore concentrate on other preventive methods in order to reduce other significant risk factors of cardiovascular diseases.

**Key words:** alcohol, moderate drinking, molecular mechanisms

Branko JAKOVLJEVIĆ  
Institut za higijenu i medicinsku ekologiju  
Medicinski fakultet  
Pasterova 2, 11000 Beograd