

# Biblioteca de publicaciones científicas internacionales sobre el consumo de la cerveza y su posible relación con la salud de la población

*Noviembre 2000*

**Dr. Antonio Luis Villarino  
Jesús Román Martínez  
Paloma Posada**

*Sociedad Española  
de Dietética y Ciencias  
de la Alimentación (SEDCA)*

**5**



# SUMARIO

---

## Biblioteca de publicaciones científicas internacionales sobre el consumo de cerveza y su posible relación con la salud de la población.

---

|  |    |
|--|----|
| 1 ANTECEDENTES.....  | 4  |
| 1.1. Salud y consumo de cerveza .....  | 4  |
| 1.2. Composición de la cerveza y su valor nutritivo.....                     | 5  |
| 2 OBJETIVOS.....   | 10 |
| 3 INTRODUCCIÓN .....   | 11 |
| 4 BIBLIOTECA: REVISIÓN NARRATIVA .....                                       | 13 |
| 5 TÉCNICAS ESTADÍSTICAS DE APLICACIÓN<br>A LOS RESULTADOS. CONCLUSIONES..... | 51 |
| •BIBLIOGRAFÍA.....   | 68 |

## 1

## 1.1. SALUD Y CONSUMO

Los trabajos científicos y las investigaciones cuyo fin ha sido la búsqueda de posibles relaciones entre la salud de la población y el consumo de bebidas alcohólicas en general son moderadamente antiguos:

- Anstie, médico inglés, en 1874, afirmaba que un consumo diario de 35 g de alcohol no parecía producir ningún perjuicio... desde entonces se ha conocido a esta cifra como el 'límite de Anstie' y numerosos autores actuales coinciden en seguir recomendando ingestas de alcohol acordes con el célebre "límite".
- El II Informe especial para el Congreso de USA (Alcohol and mortality. R. Room, N. Day. U.S. Government printing office. Washington, D.C. 1974) en el cual ya se afirma que la mortalidad entre los bebedores moderados es menor que entre los abstemios.
- Los trabajos de Marmot (1981), que en su estudio longitudinal de más de diez años sobre 1422 varones halló que los bebedores moderados presentaban una mortalidad inferior que los abstemios y los grandes bebedores. Incluso la mortalidad cardiovascular era mayor en los abstemios y la no cardiovascular entre los grandes bebedores.
- El trabajo de Hennenkens (1979) despierta ya la controversia, que se extiende hasta ahora mismo, al afirmar que el papel beneficioso de las bebidas alcohólicas es independiente del tipo de bebida y que se debe exclusivamente, por tanto, al contenido en alcohol propiamente dicho de la bebida.
- El trabajo de Yano (1977), realizado sobre 7.705 japoneses durante seis años, pone de manifiesto que el consumo de hasta 60 ml/día de alcohol, sobre todo si procede de la cerveza, tiene una relación negativa con la mortalidad por infarto ó patologías cardiovasculares.

- Es decir: desde hace tiempo es conocida la relación entre el consumo moderado de alcohol y los menores índices de mortalidad (inferiores a grandes bebedores y a abstemios) a través de todos los grupos de edad y sexo (Chafetz 1974).
- Numerosos autores coinciden en que "el consumo moderado de bebidas alcohólicas en los adultos puede reducir el riesgo de infarto de miocardio y mejorar la calidad de vida de las personas mayores" (Turner, Bennet, Hernández, 1981)

## 1.2. COMPOSICIÓN DE LA CERVEZA Y SU VALOR NUTRITIVO

### COMPOSICIÓN

La gran variedad de cervezas que existe no permite ofrecer datos sencillos y homogéneos sobre cual es su composición. Por consiguiente, tampoco es sencillo realizar un análisis común de sus propiedades nutritivas. Sin embargo, realizamos a continuación un estudio detallado de las distintas cervezas y de sus componentes (Souci 1989, Salvini 1998, Favier 1995).

Podemos clasificar estos componentes en volátiles y no volátiles. Los primeros son los que se forman principalmente en la fermentación, dentro de los cuales podemos incluir a los alcoholes, esterés, aldehidos, cetonas, etc. En definitiva, se trata de compuestos orgánicos producidos en el proceso de fermentación.

El resto, que los incluimos dentro de los no volátiles, está formado por distintos tipos de compuestos que podemos clasificar en:

**Compuestos inorgánicos**, que suelen llegar a tener una concentración de 0,5 a 2 gramos por litro. La mayoría procede de las materias primas de partida, especialmente de la cebada malteada y de los cereales que se usan en el proceso de una manera adicional, pero el proceso de fermentación cambia los porcentajes, así, por cada 100 mililitros de cerveza:

| 100ml                      | Na mg | K mg  | Mg mg | Ca mg |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Cerveza oscura (3)         | 3.00  | 50.00 | ND    | 3.00  |
| Cerveza rubia (3)          | 5     | 38    | 9     | 4     |
| Cerveza tipo Pale (3)      | 4.00  | 21.00 | ND    | 1.00  |
| Cerveza tipo Brown ale (2) | 10    | 57    | 9     | 6     |
| Cerveza común (2)          | 5     | 31    | 7     | 6     |
| Cerveza común (1)          | 10    | 35    | ND    | 1     |
| Cerveza oscura (1)         | 16    | 33    | ND    | 7     |

N.D.: no determinado  
(1) Favier (2) Salvini (3) Souci

También existen otros componentes inorgánicos como el cobre, manganeso, cinc, hierro... pero en cantidades menores por lo que no repararemos en ellos.

### Componentes orgánicos

Los componentes más destacados son:

- Los hidratos de carbono, cuyo contenido fluctúa entre 2.8 y 2.9 gramos por 100 ml según el tipo de cerveza, apareciendo en la composición desde azúcares sencillos como ribosa, xilosa, arabinosa, glucosa, fructosa o galactosa, a disacáridos del tipo maltosa, isomaltosa, principalmente, y otros polisacáridos como beta-glucanos que proceden de la pared celular del endospermo del grano de cebada.
- Componentes nitrogenados, que aparecen en forma de proteínas y de productos derivados de ellas como los polipéptidos pequeños y aminoácidos. El contenido medio para cada tipo de cerveza es de 0.4 g para las denominadas oscuras, 0.5 g para las rubias y 0.25 g para las claras.
- Compuestos fenólicos que aparecen en cantidades de 15 a 35 mg/100 ml; una parte son volátiles pero la mayoría son polifenoles no volátiles.
- Alcohol etílico, que se produce en la fermentación, junto con el dióxido de carbono a razón de un gramo de alcohol por cada 1,6 gramos de sustrato hidrocarbonado. Las proporciones en las distintas cervezas son 3,5 g/100ml en las oscuras, 3,61 g/100 ml en las rubias y 3,53 g/100 ml en las claras.

- Las vitaminas dentro de las cuales, podemos citar que aparecen en las cervezas, siempre en pequeñas cantidades algunas de las más significativas de las hidrosolubles, pudiendo ver en la siguiente tabla su cuantificación por cada 100 ml:

| 100ml                      | B <sub>1</sub> mg | B <sub>2</sub> mg | Pantoténico mg | B <sub>6</sub> mg | Fólico mcg |
|----------------------------|-------------------|-------------------|----------------|-------------------|------------|
| Cerveza tipo Brown ale (2) | tr                | 0.03              | 0.1            | 0.03              | 10         |
| Cerveza común (2)          | 0.01              | 0.1               | 0.1            | 0.1               | 10         |
| Cerveza común (1)          | tr                | 0.03              | ND             | 0.01              | 4          |
| Cerveza oscura (1)         | tr                | 0.02              | ND             | 0.01              | 4          |

N.D.: no determinado  
(1) Salvini (2) Favier

- Otros compuestos que se encuentran en las cervezas son ácidos orgánicos como el málico, cítrico, láctico, oxálico, succínico, fumárico, glicólico, pirúvico, etc que tienen importancia, si no cuantitativa sí para las características de sabor y estabilidad de la cerveza.

También están presentes sustancias como histamina y tiramina en cantidades que oscilan entre 1,2 mg/100 ml para las cervezas oscuras y rubias (en cuanto a tiramina) y de 0,6 a 0,46 mg/100 ml (en histamina) para rubias y claras respectivamente. Estos compuestos tienen un evidente interés por sus efectos fisiológicos.

## PROPIEDADES NUTRITIVAS DE LA CERVEZA

Vamos a repasar las características nutricionales de la cerveza, recalcando a su vez algunos de los principales efectos fisiológicos que podrían derivarse.

- Agua, tiene un contenido medio, según las distintas cervezas, de alrededor de 92 gramos por cada 100 ml siendo su valor calórico aproximada de 40-45 kcal/100 ml. Esto representa una proporción aproximada de 2:1 que es altamente interesante junto con la rápida absorción de las moléculas de agua que hacen posible el que la sed se calme rápidamente.

- Valor energético que varía desde las 38 Kcal de la rubia a las 45 de la oscura, lo que resulta ser, frente a otras bebidas sobre todo azucaradas, un contenido calórico discreto.
- Minerales, de los que contiene cantidades interesantes. Así, si hablamos de contenido por litro de cerveza:
  - De potasio llega a cubrir un 20% de las necesidades diarias.
  - De magnesio puede llegar al 45% de las necesidades diarias.
  - De fósforo puede llegar al 40% de las necesidades diarias.

El sodio es realmente bajo, por lo que en dietas hiposódicas puede ser una bebida a considerar. Precisamente su relación potasio/sodio es lo que le hace ser tan diurética.

- Vitaminas, están presentes sobre todos las del grupo B siempre en cantidades bajas que, sin embargo, pueden ser relativamente importantes en caso de ingestas elevadas de cerveza. Así, en caso de ingestión de 1 litro de cerveza se podría llegar a cubrir algunos porcentajes de necesidades como los siguientes:
  - De ácido pantoténico se pueden llegar a cubrir el 20% de las necesidades diarias
  - De vitamina B<sub>6</sub> se puede llegar al 25% de las necesidades diarias
  - De riboflavina podemos llegar al 20% de las necesidades diarias
  - De vitamina B<sub>1</sub> se puede llegar al 5% de las necesidades diarias
  - De biotina se puede llegar a cubrir el 5% de las necesidades diarias
  - También de otras vitaminas, como el ácido fólico ya tratado en numerosos trabajos precedentes, aparecen cantidades interesantes.
- Los polifenoles, existen en cantidades destacables. Sus acciones fisiológicas pueden estar implicadas en diferentes procesos relacionados con la salud. Su posible papel preventivo ante la aparición de ciertos tipos de cáncer o incluso de enfermedades cardiovasculares, hace que estos compuestos estén siendo actualmente estudiados muy a fondo.
- Materias amargas, que aparte de su importante participación en el sabor y en la palatabilidad, le confieren una ligera acción sedativa, bacteriostática, digestiva, etc.

- Alcohol y otras sustancias volátiles, recordemos que la alcoholemia es menor con la cerveza que con otras bebidas alcohólicas ya que el contenido en alcohol es sensiblemente menor, al menos en cervezas de alto consumo por la población. La oxidación del etanol de la cerveza es dos veces más rápida que el del vino y siete veces más rápida que el del Whisky.

Además tiene un efecto diurético más alto que el agua y posee acciones estimulantes sobre el funcionamiento del hígado; estimula también la producción de bilis.

Hay que citar, para concluir, las sustancias problemáticas que posee la cerveza. Entre ellas, quizás las más importantes sean las aminas biógenas: la tiramina y la histamina, principalmente, por las posibles reacciones alérgicas que pueden producir, pero en cualquier caso el contenido de la cerveza en estos compuestos es sumamente pequeño.

| 100ml                      | kcal | Agua<br>g | Proteína<br>g | Lip<br>g | h. de c.<br>g | Tiramina<br>mg | Histamina<br>mg |
|----------------------------|------|-----------|---------------|----------|---------------|----------------|-----------------|
| Cerveza oscura (3)         | 11   | 91.1      | 0.4           | 0        | 2.8           | 1.20           | ND              |
| Cerveza rubia (3)          | 12   | 90.60     | 0.5           | 0        | 2.90          | 1.20           | 0.63            |
| Cerveza tipo Pale (3)      | 11   | 93.70     | 0.25          | 0        | 2.80          | ND             | 0.46            |
| Cerveza tipo Brown ale (2) | 45   | 91        | 0.4           | 0        | 3.5           | ND             | ND              |
| Cerveza común (2)          | 38   | 93        | 0.3           | 0        | 3             | ND             | ND              |
| Cerveza común (1)          | 34   | 93.5      | 0.2           | 0        | 3.5           | ND             | ND              |
| Cerveza oscura (1)         | 30   | 93.3      | 0.3           | 0        | 3.0           | ND             | ND              |

N.D.: no determinado

(1) Favier (2) Salvini (3) Souci



# 2

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Realizar una revisión sistemática de la literatura publicada sobre el consumo de cerveza y sus posibles efectos sobre la salud humana en el periodo de tiempo comprendido entre 1998 y mayo de 2000.
- Agrupar todas estas revisiones por distintos grupos de patologías o situaciones vitales, para poder simplificar su búsqueda por parte de investigadores en el tema.
- Analizar la posibilidad de aplicar técnicas utilizadas en estudios epidemiológicos, considerando el meta-análisis como elemento más importante.
- Plantear futuras líneas de investigación sobre el tema y los posibles estudios prospectivos que nos proporcionen información aplicable para la salud humana.

## INTRODUCCIÓN

# 3

El meta-análisis es una disciplina científica relativamente nueva, que consiste básicamente en combinar datos de varios estudios y que se puede definir de distintas maneras.

Glass fue el primero que, en 1976, propuso el término "meta-análisis" para diferenciarlo de los "overviews" que son revisiones meramente narrativas (Glass, 1976). Se puede considerar que este tipo de análisis consiste en la utilización de los resultados de diversos estudios para contestar a una cuestión específica, generalmente de manera cuantitativa (Louis, Finenberg y Mosteller, 1985). Trata de analizar y sintetizar estudios independientes que versan sobre un mismo tema (Jenicek, 1996).

El meta-análisis es un conjunto de técnicas estadísticas diferentes, cuyo objetivo es hacer una síntesis cualitativa y cuantitativa de los resultados de los diferentes estudios independientes, que tratan de un mismo tema (Hunter, Schmidt y Jacson, 1987).

Raramente un estudio aislado puede aportar una solución definitiva a un problema. Desde hace tiempo, se acepta que el avance científico se consigue con la acumulación de los resultados procedentes de diversos estudios, resultados que pueden ser discordantes (Horwitz, 1979; Horwitz, 1987).

Para resolver estas discrepancias, se ha recurrido clásicamente a las revisiones, enfocadas de forma narrativa y no sistemática. Este proceso caracterizado por la falta de pautas de actuación es a menudo subjetivo (por ejemplo no se suele considerar el tamaño de la muestra, la magnitud del efecto, el diseño de los estudios). El meta-análisis es el intento de superar estas limitaciones y por tanto debe considerarse complementario y no opuesto a la revisión narrativa (Fernandez-Ballart, Vobecky y Marti-Henneberg, 1991). Representa un aprovechamiento más explícito de la revisión de la literatura.

Entre las utilidades del meta-análisis destacan:

- Combinación de estudios con un tamaño muestral/poblacional reducido con el objeto de obtener respuestas fidedignas (Dominguez y cols., 1990).
- Cuando existen estudios inconclusos, su combinación con otros puede conducir a una respuesta válida (Sacks, Berrier y Reitman, 1987; Gerbarg y Horwitz, 1988).
- Obtener conclusiones cuando los resultados son contradictorios.

También es interesante señalar que el objetivo último de toda revisión es aportar sugerencias. Este objetivo no se cubre únicamente diciendo "que son necesarios más estudios" sino que también es interesante indicar las actuaciones que parecen más fructíferas. (Fernandez-Ballart, Vobecky y Martí-Henneberg ,1991)

## BIBLIOTECA: REVISIÓN NARRATIVA

# 4

Un análisis de las 233 referencias con las que se llevó a cabo la revisión narrativa, pone de manifiesto que en ellas la cerveza se relaciona con distintos aspectos de la salud humana, por lo que se procede a clasificar las referencias según este criterio, obteniéndose los bloques temáticos que se relatan a continuación.

### *Relación de bloques temáticos*

- Consumo de cerveza y otros tipos de alcohol
- Distintos aspectos de la salud en relación con la ingesta de cerveza y otros tipos de alcohol
- Cáncer, ingesta de cerveza y de otros tipos de alcohol
- Enfermedad cardiovascular, ingesta de cerveza y otros tipos de alcohol

### CONSUMO DE CERVEZA Y OTROS TIPOS DE ALCOHOL

Vamos a desarrollar de forma narrativa una síntesis cualitativa y cuantitativa de un amplio espectro de trabajos de los tres últimos años, desglosado por los distintos apartados que hemos encontrado en la bibliografía.

### *Trabajos relacionados con consumo en general*

Entre ellos (catorce en total) se encuentran:

- El Grupo de investigación alcohólica del Instituto de Salud Pública de California que estudia el declinar del consumo de alcohol entre 1984-1995. Esta disminución se observa sobre todo en los primeros años, entre 1984 y 1990 ya que después se mantiene, y no distingue en esta bajada entre los distintos tipos de alcohol. (Greenfield, Midanik, Rogers, 2000)
- Este mismo grupo tiene otro estudio en el que se establece que la cerveza es la bebida que más normalmente se toma en USA, debido a varios motivos: los anuncios, una cultura más cervecera y un dato muy interesante: las posibles acciones dañinas que se asocian más con otras bebidas alcohólicas. (Rogers, Greenfield, 1999)
- En el estado de Nueva York, se ha hecho una comparación de cuestionarios de frecuencia de consumo con el cuestionario similar realizado en Harvard, con el fin de observar posibles diferencias entre ingestas de bebidas alcohólicas; éstas

diferencias aparecen pero para licores, no para vino y cerveza (Mc Cann y cols., 1999).

- En el Departamento de Psicología de la Universidad Sur de Illinois, se ve también la preocupación de las personas, sobre todo mujeres, por el consumo de alcohol, siendo la cerveza la bebida que les inspira menor temor por su menor grado alcohólico (Corcoran, Segrist, 1998).
- Por otro lado, el Departamento de Epidemiología y Salud Pública del College Universitario del London Medical School, estudia las diferencias de sexo en la relación entre consumo de alcohol y problemas con la bebida. Se ha visto que, en conjunto, los problemas con la bebida son más importantes en los hombres que en las mujeres, pero a igualdad de ingesta, los problemas son más importantes para ellas. Entre los parámetros que se miden por su relación con estos problemas está la diferencia que existe entre ambos sexos en la cantidad de agua corporal. De todas formas parece que hay aspectos psicológicos que tienen mucha importancia (Ely, Hardy, Longford, Wadsworth, 1999).
- En la Universidad de Purpan, en Toulouse, se ha hecho un estudio de ingesta alcohólica comparativo de individuos de mediana edad de Francia y norte de Irlanda. Los resultados, todos dentro de lo imaginable, son: que los franceses beben más vino que cerveza, justo al contrario de los norirlandeses; que los franceses son consumidores habituales todos los días, mientras que los irlandeses son más bebedores de fin de semana; también que el sedentarismo es un factor que ayuda a un mayor índice de bebida en Irlanda, y que entre los dispépticos que beben lo hacen en mayor cantidad en Francia. (Marques-Vidal y cols., 2000).

### *Trabajos sobre adolescentes y juventud*

Hemos recopilado diecinueve trabajos sobre un tema tan amplio como este, algunos de los cuales se mencionan a continuación.

- El realizado por el Departamento de Sociología de la Universidad de Oslo que nos habla de la accesibilidad que hay a las bebidas alcohólicas en general y que ayuda a que las personas en conjunto beban más (Skog, 2000), estudio que se continua con otro de la Universidad de Minnesota, de la División de Epidemiología de la Escuela de Salud Pública, en el que se analizan los servicios de venta de alcohol a domicilio que facilitan mucho la bebida a los

jóvenes que de otra forma tendrían serias dificultades para obtenerlo. De todas formas lo más común es la venta de cerveza que tiene una menor graduación alcohólica (Fletcher, Toomey, Wagenaar, Short, Willenbring, 2000).

- Hay un interesante artículo de un Instituto de Educación Secundaria de Cantabria que habla sobre la alimentación en Cantabria frente al resto de España, observándose una buena alimentación, y en cuanto a bebidas alcohólicas, la cerveza es la más consumida, siendo mayor su ingesta cuanto mayores van siendo los muchachos. También beben más los hombres que las mujeres (De Rufino, Muñoz, Gomez, 1999) y continuando aunque no es específico de cerveza y habla de alcohol en general, tenemos una referencia del Departamento de Salud Pública de la Universidad de Barcelona que nos dice que el consumo ha disminuido algo entre la juventud sobre todo en hombres, no tanto en mujeres entre las que aparecen datos de cantidad de alcohol dentro de una zona de riesgo (24 gramos por día), aunque son los hombres (incluso con una menor cantidad de personas que beben) los que tienen los valores más altos (Fuentes-Almendras, Mora-Ripoll, Dijk, Dominguez-Garcia, Salleras-Sanmarti, 1999).
- En Japón se ha hecho una encuesta entre jóvenes estudiantes y se ha visto que en general, salvo en grandes acontecimientos, en fiestas, bares, etc. no era tan alta la proporción de bebida pero desde luego con la edad iba avanzando esta. La bebida más común era la cerveza, sobre todo en hombres, y entre las mujeres existía una alta predisposición por las bebidas dulces de alta graduación (Osaki, Minowa, Suzuki, Wada, 1999).
- La pregunta que se hace el Departamento de Psicología de la Universidad Estatal de Bowling Green es qué expectativas tiene desde un punto de vista positivo una bebida alcohólica como la cerveza frente a una bebida control como el té helado, y se observa que conforme va aumentando la edad la sensación de expectativas no tan negativas van apareciendo alrededor de la cerveza (Query, Rosenberg, Tisak, 1998).

### *Trabajos sobre gente mayor*

- Solamente hemos encontrado un trabajo específico, realizado por el Instituto de Investigación en Nutrición Humana de Cambridge sobre diferencias de sexo en cuanto a índices de ingestas de alimentos a través de una encuesta nacional sobre dieta y nutrición, para personas mayores de 65 años. Los resultados nos hablan de diferencias significativas en la elección de los alimentos, en la ingesta de

nutrientes y en los índices sanguíneos nutricionales, especialmente entre 65 y 79 años. A partir de los 80 ya eran más parecidos. En cuanto a la bebida se observa que la preferida es la cerveza entre los hombres y algo menos entre las mujeres, que además beben menos alcohol (Bates, Prentice, Finch, 1999).

### *Trabajos sobre patrones 'standard' de bebida*

- Como apunta la Unidad de Alcoholología de la Generalitat de Cataluña (Gual, Martos, Lligona, Llopis, 1999) en un estudio realizado en ocho regiones del país con más de 10.000 personas, hay problemas de unificación. Si bien la unidad para cerveza y vino es la misma, 10 gramos de alcohol, para los licores la unidad es justo el doble y esto si no se conoce puede darle al ciudadano lugar a equívocos, y en consecuencia debería irse a una total unificación independientemente del tipo de alcohol. De todas formas la utilidad para los estudios y para el conocimiento general de estas unidades es muy grande, como dice el Plan de Acción sobre Drogas de Barcelona (Rodríguez-Martos, Gual, Llopis, 1999) que lo puede utilizar para sus medidas, registros y monitorización de los consumos de alcohol por parte de la gente que tienen en tratamiento.
- Por último, existe un trabajo del Centro de Ciencia Epidemiológica danés en el Instituto de Medicina Preventiva (Gronbaek, Tjonneland, Johansen, Stripp, Overvard, 2000) que realiza una encuesta sobre tipo de alcohol y patrones de bebida en una población de casi 57.000 daneses, en la que se destaca que el 71% prefieren vino o cerveza frente a otras bebidas con alcohol. Entre los bebedores más habituales de cerveza y los de vino las cantidades de alcohol son similares ya que los que ingieren cerveza lo hacen en mayores cantidades con lo que equilibran los gramos totales de alcohol.

### *Trabajos relativos a controles de alcoholemia y conducción*

- Existe un problema básico y que no está aún resuelto y es el de los falsos negativos en los controles de alcoholemia, a pesar de que los aparatos son cada vez más precisos, sobretodo después de haber ingerido alimentos sólidos junto a la bebida. La policía es incapaz, como atestigua el informe del Instituto de Investigación del Sur de California en Los Angeles (Moskowitz, Burns, Ferguson, 1999), de distinguir por el aliento el tipo de bebida, cer-

za, vino, licores, etc... que ha ingerido el individuo y de ahí sacar conclusiones. Salvo en un laboratorio los resultados no pueden ser definitivos. Un método que podría ser muy útil para hacer un seguimiento de personas que conducen e ingieren cantidades altas de alcohol es analizar la transferrina deficiente en carbohidratos y sus niveles que es un marcador del consumo de alcohol, sobretodo si la unimos a la gamma glutamiltransferasa. Un estudio de la Universidad de Malmoe (Kristenson, Jeppsson, 1998) nos indica que el seguimiento de estos parámetros bioquímicos es muy interesante para ver la ingesta de alcohol y además que el número de falsos positivos es pequeño.

#### **DISTINTOS ASPECTOS DE LA SALUD EN RELACIÓN CON LA INGESTA DE CERVEZA Y OTROS TIPOS DE ALCOHOL**

A continuación nos vamos a referir a una serie de estudios, en los que el alcohol (en general, aunque en algunos se detalla el tipo de alcohol) se relaciona con distintos aspectos de la salud.

##### ***Trabajos sobre tensión arterial***

- El Departamento de Medicina del Royal Perth Hospital ha realizado un control de la influencia de la ingesta de alcohol sobre la presión sanguínea, en bebedores habituales y en los de fin de semana, llegándose a la conclusión de que el aumento de la presión es similar en ingestas parecidas, pero este aumento es más duradero en los habituales que en los de fin de semana (Rakie, Puddey, Burke, Dimmitt, Beilin, 1998).

##### ***Trabajos relacionados con metabolitos y diferentes parámetros de interés clínico***

###### ***Hiponatremia***

- El Departamento de Cuidados de Salud para Adultos del Hospital King's College de Londres observó una hiponatremia severa en un hombre de 56 años con abuso de alcohol con una polidipsia, (potomanía como se conoce también), de cerveza que con tratamiento intensivo se recuperó a pesar de tener complicaciones serias (Kelly, Wassif, Mitchard, Gardner, 1998).



- Un trabajo del Departamento de Medicina de la Universidad de Colorado (Thaler, Teitelbaum, Beri, 1998) nos indica que los ovolactovegetarianos pueden presentar hiponatremia, observándose que se ingieren muy bajas cantidades de proteínas y que generalmente no se ingiere cerveza. Postulan una regulación de la ingesta de solutos para no tener estos problemas. El fenómeno es mayor en personas que eran bebedoras de cerveza cuando dejan de tomarla.

#### *Trabajos sobre hierro en sangre y cerveza*

- Aquí vamos a referir varios trabajos que están todos directamente relacionados con la cerveza y problemas de hierro que se dan en Africa. El déficit de hierro alimentario es común en el sur de Africa y aunque hay una concepción de que no es un problema, lo cierto es que no se ha demostrado que sea tan benigna esta falta.
- El Departamento de Medicina de la Universidad de Witwatersrand en Johannesburg (Mac Phail y cols., 1999) ha hecho un estudio sobre 22 sujetos de raza negra para buscarles déficit de hierro a través de biopsia hepática. Posteriormente se hicieron análisis de sangre y se vio la relación entre falta de hierro en hígado, las concentraciones ferritina sérica y saturación de transferrina, así como los caso de hepatomegalia que aparecían, concluyendo que se deben tomar medidas en este aspecto de falta de hierro. Déficit que el Departamento de Medicina de la Universidad de Zimbabwe ha demostrado que es genético (Moyo y cols., 1998) en un estudio con 351 zimbabuos y sudafricanos pertenecientes a 45 familias y en los que se ve esta característica, independientemente de edad, sexo y consumo o no de cerveza, en mayor o menor grado aparecía siempre un déficit de hierro.
- Otro trabajo de la Universidad Witwatersrand en Johannesburg, en su Departamento de Medicina (Mandishona y cols., 1999), que habla sobre lo mismo: las cervezas tradicionales que son muy ricas en hierro y protegen (en este caso el estudio es sobre mujeres embarazadas) a la población ayudando a resolver este problema.
- La siguiente pregunta es ¿qué pasa en las zonas urbanas africanas? El Departamento de Medicina de la Universidad de Zimbabwe ha estudiado esta situación y observa que aparecen los mismos déficits y que los problemas puede ser importantes para posibles daños hepáticos (Gangaidzo y cols., 1999). Podíamos concluir diciendo que en este problema genético del sur

de Africa las poblaciones rurales a partir de la cerveza tradicional lo solucionan mejor.

#### *Magnesio plasmático y cerveza*

- Un trabajo de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Jerusalén (Gorinstein S y cols. 1998) habla del consumo moderado de alcohol y su acción sobre las enfermedades cardiovasculares, y una de sus posibles acciones es una acción antiarrítmica. Se ha visto que, frente al agua mineral, el contenido en magnesio de la cerveza es más alto y de ahí que los autores piensen que su acción en esta patología sea debido a este contenido.

#### *Trabajos sobre estrógenos y alcohol*

- El Departamento de Fisiología del King's College de Londres ha identificado en el lúpulo un potente fitoestrógeno, lo que parece conferir a la cerveza una interesante acción estrogénica. En este estudio se han hecho bioensayos "in vitro" para estrógenos y los resultados son positivos pero bajos como para pensar que la acción sea importante (Milligan y cols., 1999).
- Sobre este tema hay una revisión realizada en la División de Investigación Biomédica del Instituto de Abuso de Alcohol y Alcoholismo de Bethesda, sobre la asociación entre consumo moderado de este y niveles de estrógenos en postmenopáusicas sanas. De los ocho estudios analizados, dos relativos a orina y los otros seis de sangre, en uno de orina había un aumento positivo de estrógenos con el alcohol, entre un 16 y un 20%. De los de sangre, sólo dos incrementaban los niveles de estradiol, uno en Europa y otro en América. El americano los incrementaba sólo con vino y no con cerveza o whisky y el europeo lo incrementaba en mujeres danesas y portuguesas pero no en españolas. Así pues, se necesitan más estudios para concretar estos datos. También parece que el consumo de alcohol incrementa los niveles de estradiol en mujeres que toman estrógenos como terapia, con lo cual en estos casos puede ayudar a incrementar el riesgo de cáncer de mama (Purohit, 1998).
- Por último, citar que se han identificado isoflavonoides en la cerveza (Lapciky cols., 1998), cuando la fuente más popular de estos compuestos en humanos a escala dietética ha sido siempre la soja, con lo que se abre después de estos resultados un dato interesante de fuente alimenticia de isoflavonoides, porque

además se han hecho pruebas con 26 muestras de cerveza y se ha visto que estos compuestos aparecen de una forma regular.

#### *Acido úrico*

- Uno es el que trata sobre la asociación inversa entre las concentraciones de ácido úrico y beber café en hombres japoneses de mediana edad (Kiyohara y cols., 1999) realizado por el Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad Kyushu de Fukuoka. La idea es que el consumo de café con sus propiedades diuréticas debe ayudar a bajar las concentraciones de ácido úrico. Se ha hecho un estudio sobre el proceso tanto con café como con té verde, y se ha visto que en el caso del café las diferencias entre tomar una taza al día o tomar cinco desde el punto de vista de concentración de ácido úrico es mucho más pequeña de lo que cabría pensarse, además es independiente de la edad, concentraciones de colesterol, hábito de fumar, beber cerveza, etc. Con el té el resultado ni siquiera se modifica. Cabe pensar que la relación entre café y ácido úrico existe pero hay que seguir investigando, hasta ahora es muy pequeña como para movernos hacia una conclusión.

#### *pH*

- Un trabajo del Hospital General San Bonifacio de la Universidad de Manitoba (Canadá), estudia el impacto de la ingesta de líquidos en los valores de pH en orina de 24 horas. 82 pacientes se prestaron al trabajo y los líquidos utilizados fueron café o té, zumo de frutas, cola y cerveza. El pH de cola, zumo y cerveza era aproximadamente el mismo, es decir de 3. Después de realizar el estudio se observa que las variaciones mayores para los pH las dan la cola y los zumos, quedando la duda para la cerveza porque se había ingerido demasiado tiempo antes para que se pudiera evaluar bien, aunque la conclusión es que no parece que la influencia sea muy grande (Shoenut, Duerksen, Yaffe, 1998)

#### ***Trabajos sobre salud física y mental y adolescentes***

- Un estudio del Instituto para la Salud de la Universidad de New Brunswick en New Jersey relaciona la ingesta de alcohol con la salud física y mental de los adolescentes. Los resultados indican que existen algunos perjuicios desde el

punto de vista físico, sin distinguir a igualdad de cantidad entre las distintas bebidas alcohólicas, pero no aparecen resultados destacables en cuanto a la salud mental de los jóvenes (Hansell, Raskin, Molaparast, 1999).

### *Trabajos sobre obesidad*

- Sobre la relación del alcohol y el peso en las mujeres aparecen dos, uno del Departamento de Enfermedades del Corazón y Pulmones de Goteborg que estudia los factores psicosociales y socioeconómicos en la mujer y su relación con la obesidad y distribución de la grasa corporal, llegando a observar que cuando hay problemas de este tipo se acompañan con una baja actividad física en las mujeres obesas, que no se demuestra que tenga equiparación en los hombres, aunque en estos aparecen peores relaciones en el cociente cintura/cadera cuando son divorciados y viven solos que cuando están casados (Rosmond, Bjorntorp, 1999).
- El Departamento de Aterosclerosis del Instituto Pasteur de Lille habla de la influencia en el cociente cintura/cadera en una muestra de hombres y mujeres franceses. Son dos muestras amplias (1.778 hombres y 1.730 mujeres entre 35-64 años) y con un completo cuestionario que lleva al final como conclusión, que independientemente del BMI, el cociente es mayor cuando hay consumo de alcohol, aunque reseñemos que en este trabajo es el vino la bebida más significativa (Dallongeville y cols., 1998).
- En el Departamento de Biología Humana de la Universidad de Maastrich se ha estudiado el efecto de abrir el apetito que posee un aperitivo, en personas con y sin sobrepeso, llegando a la conclusión de que los aperitivos alcohólicos estimulan más el apetito tanto en uno como en otro de los grupos de individuos, mientras que los no alcohólicos no son tan importantes en este aspecto (Westerterp-Plantenga, Verwegen, 1999)

### *Trabajos sobre orina y riñón*

- Sabido es desde siempre que la forma de tratamiento mejor que existe para las piedras en el riñón es la ingesta alta de fluidos. En un trabajo de la Universidad de Parma, se habla de las medidas preventivas de este tipo para evitar la nefrolitiasis, y recomienda que se beba mucho líquido, sobretodo agua, pero también hace referencia a otras bebidas y entre ellas por su carácter diurético la cerveza, té, café etc. (Borghi y cols., 1999).

- Aunque en la Unidad de Alcohol y Drogas del Hospital Universitario de Linköping en Suecia se comenta que en un estudio realizado sobre siete voluntarios sanos, a los que se les dio un litro de cerveza de exportación en 30 minutos y luego dos horas después, de medio a un litro de agua, se les midió la orina cada 30-60 minutos durante seis horas después de empezar a beber y se les midieron algunos parámetros. El máximo de diuresis apareció 60-90 minutos después de empezar a beber, la creatinina y la osmolalidad bajaban después de beber y el pico máximo de diuresis coincidía con el mínimo de los otros parámetros. Como dato interesante final decir que las concentraciones de etanol eran independientes de las cantidades de agua ingeridas (Bendtsen, Jones, 1999).
- Un trabajo del Laboratorio de Nutrición Química de la Escuela Superior de Agricultura de la Universidad de Kioto demuestra que cuando se les da a unos voluntarios una cerveza que está a temperatura ambiente y almacenada durante uno a cinco meses, es decir que le falta sabor agradable, aunque sea de las cervezas normales en el mercado, estos voluntarios toman menos que cuando esta es fresca y apetitosa y lo más interesante, la eliminación de orina es menor cuando se ingiere esta cerveza almacenada (Nagao y cols., 1999)
- El Departamento de Nutrición del Instituto de Salud Pública de Helsinki ha estudiado la asociación entre dieta y riesgo de piedras en el riñón en una cohorte de 27000 finlandeses varones, fumadores y entre 50-69 años que inicialmente no tenían piedras. Al cabo de cinco años, 329 habían evolucionado hacia la formación de estas piedras, y se han llegado a las conclusiones de que las ingestas de calcio no estaban asociadas a las piedras, las de cerveza eran antagónicas de la formación de piedras, dando incluso valores de que una cerveza por día reducía la posibilidad de piedras en un 40%. También la ingesta de magnesio estaba inversamente asociada (Hirvonen, Pietinen, Virtanen, Albanes, Virtamo, 1999).

#### *Niveles de alcohol en sangre y parámetros relacionados. Marcadores*

- El Departamento de Asuntos de Veteranos del Centro Médico del Bronx ha realizado un estudio farmacocinético sobre la absorción y biodisponibilidad del alcohol. Se observa que la clave es la facilidad de absorción del mismo y su elevación en sangre que afecta más que la tardanza mayor o menor de su eliminación. Hay una relación con el vaciado gástrico y existen interac-

ciones con el tipo de alimentos que acompañen a la ingesta alcohólica. También se está estudiando si algún componente de las bebidas analizadas (cerveza, vino, licores) puede tener influencia sobre este vaciado y en consecuencia mayor rapidez en la absorción y en la aparición de altos niveles de alcohol en sangre. Parece que el sexo y los distintos ritmos circadianos de hombres y mujeres pueden influir (Gentry, 1999)

- Un parámetro analítico interesante para la determinación de procesos que suceden después de la ingesta alcohólica es la excreción urinaria de metanol y de 5-OH triptofol en el estado de "resaca". Se hizo la experiencia con 9 mujeres y 11 hombres después de tomar 50 y 80 gramos de alcohol, en forma de vino blanco o cerveza de exportación a elegir durante la cena. Al día siguiente se tomaron las muestras de orina y se comprobó que las concentraciones más altas de etanol estaban en las primeras orinas y no en las tomadas al final de la mañana y por la tarde. Salvo para tres individuos el análisis de aliento era negativo. Sin embargo el metanol y el 5-OH triptofol eran positivos hasta la tercera muestra al final de la mañana. Asimismo se agruparon los individuos por síntomas de resaca como vértigos, náuseas, mareos, etc y se observó que estos solían aparecer a partir de una ingesta de más de 50 gramos de alcohol, siendo variables según los individuos, y guardaba relación con los parámetros anteriores, es decir el metanol parece ser un factor importante en estos aspectos de efectos del alcohol; el trabajo aparece en una publicación de la unidad de dependencia a drogas del Hospital Universitario de Linköping, Suecia (Bendtsen, Jones, Helander, 1998).
- Cuando hay una ingesta excesiva de etanol, un parámetro que se ve alterado es el ácido mevalónico, precursor del colesterol en su síntesis endógena. La relación es directa con la cantidad de alcohol y no con el tipo de bebida, así en un trabajo del Departamento de Farmacología Clínica de la Universidad de Bonn se hizo la experiencia con cantidades iguales en alcohol de cerveza y vodka y midiendo a la mañana siguiente el incremento de ácido mevalónico en suero y orina (Lindenthal, von Bergmann, 2000).
- Otro trabajo, del Departamento de Medicina del Royal Perth hospital (Burke y cols., 1998) evalúa la transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) y la gamma glutamiltranspeptidasa (gamma-GT) como marcadores de ingesta de alcohol y cambios en el tipo de bebida en hombres blancos australianos de entre 20 a 63 años que beben regularmente entre 20 a 60 gramos de alcohol por día, bien a

diario o bien a lo largo del fin de semana . Los resultados indican que cuando hay un cambio de un 10% en la CDT da una probabilidad de un 70 % de detectar que el individuo en cuestión ha variado al menos en dos bebidas por día, mientras que los cambios en la gamma-GT nos dan unos valores probabilísticos menores, es decir es mejor método de seguimiento la CDT para bebedores que estén en una escala de 20 a 60 gramos por día.

- La Escuela de Tecnología del Instituto Himeji de Hyogo en Japón ha estudiado la glicín-betaina en cerveza como una sustancia antimutagénica frente a mutágenos importantes (Kimura y cols. 1999) como el del pez sanma, pero el problema es que la cerveza también lleva sustancias que inhiben la acción de esta glicín-betaina con lo que su posible interés dentro de la cerveza resulta bastante complicado.

#### ***Trabajos sobre mujeres embarazadas y alcohol***

- Referido al consumo de alcohol persistente en embarazadas primíparas en Suecia y sus repercusiones psicosociales (Dejin-Karissón, Hanson, Ostergren, 1997), el Departamento de Medicina Comunitaria de la Universidad de Lund en Malmö estudia una población de 872 mujeres, el 32,8% de las bebedoras lo siguieron haciendo durante el embarazo pero en menores cantidades. Las más jóvenes eran las que con más facilidad dejaban de beber o tomaban cerveza, mientras que las de mayor edad tomaban una copa de vino para relajarse y combatir el stress.

#### ***Trabajos sobre anafilaxias y cerveza***

- Los casos de reacciones alérgicas a la cerveza son escasos, pero existen algunos descritos en la literatura, como el del Departamento de Biotecnología Agraria de la Universidad de Padua que describe una urticaria por beber cerveza debida a una reacción de hipersensibilidad inmediata provocada por una proteína de alto tamaño molecular existente en la cebada, y que no parece estar relacionada con el alérgeno de la cebada que provoca el llamado asma del panadero. Dado que a veces los síntomas son severos se recomienda que después de aparecer la primera reacción se le haga a la persona un test de sensibilidad (Curioni y cols., 1999).
- Como continuación existe un trabajo del Servicio de Alergología del Hospital Civil de Verona (Bonadonna, Crivellaro, Dama, Senna, Mistrello, Passalacqua,

1999) en que se describen dos casos de anafilaxis inducida por la cerveza y relacionadas con la sensibilización a la cebada que corroboran las características vistas en el trabajo anterior.

### ***Aparato gastrointestinal***

#### *Trabajos sobre reflujo gastroesofágico y alcohol*

- El reflujo gastroesofágico puede aparecer en ambos sexos y en distintas edades. La relación entre la concentración de alcohol en el aliento y el reflujo no es conocida. Hay un trabajo de la División de Gastroenterología del Hospital Universitario de Linköping en Suecia, que lo ha estudiado (Kechagias, Jonsson, Franzen, Andersson, Jones, 1999), utilizando también otro parámetro que es la concentración en sangre de alcohol. El estudio se ha hecho con cinco hombres y cinco mujeres durante una y dos semanas. En ambos experimentos cada sujeto tomó la misma dosis de etanol en distintas bebidas entre las que estaba la cerveza. Durante la absorción del alcohol, en los primeros noventa minutos después de empezar a beber, las concentraciones son similares en aliento y sangre, tendiendo a ser mayor en aliento. Después excede la de sangre a la de aliento y lo que no se puede decir es que la posibilidad de un reflujo pueda incrementar la concentración en aliento.

#### *Secreciones digestivas*

- En la cerveza se ha detectado un potente estimulador de la descarga de la gastrina. Se ha encontrado a través de diversos análisis y puede justificar una gran parte de la actividad considerada, según aparece en un trabajo del Departamento de Desarrollo Técnico de la empresa Suntory en Japón (Yokoo y cols., 1999).
- Como continuación, el estudio del Departamento de Gastroenterología de la Universidad de Mannheim que habla de la estimulación por la cerveza del ácido gástrico y de la descarga de gastrina en humanos (Teyssen, Gonzalez-Calero, Schimiczek, Singer, 1999). Separa también por distintas técnicas analíticas los componentes de las bebidas alcohólicas, ya que en el estudio incluye al vino y concluye diciendo que el ácido maleico y el succínico son poderosos estimulantes de la salida de ácido gástrico en presencia de bebidas fermentadas de glucosa, pero sin embargo no son mediadores en la acción sobre la gastrina.



- La acción del etanol puro y algunas bebidas alcohólicas sobre la mucosa de los humanos se ha contemplado a través de un estudio descriptivo realizado en el Departamento de Gastroenterología de la Universidad de Heidelberg en donde se han comparado los efectos de la cerveza, el vino, el whisky y las cantidades equivalentes de etanol puro sobre la mucosa gástrica y duodenal. Los resultados nos dicen que las concentraciones puras de etanol son más agresivas que las de las bebidas alcohólicas, aunque el whisky daba resultados más dañinos que vino y cerveza. Los aspectos protectores se piensa que son debidos a sustancias que aparecen en vino y cerveza y no los tiene el whisky y por supuesto el alcohol puro (Knoll, Kolbel, Teyssen, Singer, 1998).
- El Departamento de Farmacia de la Universidad de Okayama (Kimura y cols.,2000) observa experimentalmente que en la cerveza existe un potente estimulante de la descarga de la gastrina que se incorpora en el "primer paso" metabólico del alcohol en el hígado, que es la N - metiltiramina

#### ***Trabajos sobre sed y vaciado gástrico***

- El Laboratorio de Nutrición Química de la Escuela de Agricultura de Kyoto estudia la relación entre la digestibilidad de la cerveza y el vaciado gástrico (Nagao y cols., 1998). El estudio con voluntarios nos da una evaluación subjetiva que es después estudiada. Según el estómago va estando más lleno se va perdiendo el gusto y el placer por la cerveza que se va tomando, aunque sea de mayor calidad que las anteriores. El mayor gusto y placer se da cuanto más vacío está el estómago.
- El Departamento de Ciencias de la Alimentación de la Universidad de California ha evaluado los determinantes del carácter de bebida que calma la sed que posee la cerveza(Guinard, Souchard, Picot, Rogeaux, Sieffermann, 1998). Se han estudiado las características sensoriales de 18 cervezas por parte de 12 personas que han actuado como jurado de cata, las cuales han dictaminado que los únicos caracteres que veían como bebida que quita la sed eran la carbonatación y la densidad espumosa. Sin embargo el color, viscosidad, acidez,etc les parecían aspectos negativos en este tema. De cualquier forma el análisis del principal componente que determina este carácter difiere de encuestas realizadas en otros momentos y los resultados no parecen muy determinantes.

### *Trabajos sobre alteraciones hepáticas y colelitiasis*

- Los trabajos que aparecen en este apartado son estudios relacionados con alteraciones hepáticas o relativos a estas en poblaciones con ciertas características, por ejemplo el Departamento de Gastroenterología y Hepatología de la Universidad de Maastrich que relaciona consumo de alcohol con enfermedad hepática a través de datos del año 94 en Holanda y llega a la conclusión de que en ese año se tomaron 86 litros de cerveza, 16 de vino y 1,8 de licores per cápita . En ese periodo, 657 hombres y 407 mujeres fueron admitidos en hospitales con enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol y de las que murieron 269 hombres y 125 mujeres. Concluye con las distintas proporciones según las provincias holandesas(Adang, Wensing, Stockbrugger, 1998).
- Un estudio más amplio es el de la Universidad de California sobre este tema, que se aplica a la cirrosis, en la relación con el alcohol en países de habla inglesa. El estudio trata sobre Australia, Canadá, Nueva Zelanda, Reino Unido y Estados Unidos. Se basa en datos de estos países entre 1953-1993 de consumo de cerveza, vino y licores y los datos de mortalidad referida a la cirrosis hepática. La conclusión es que hay una mayor relación entre licores y cirrosis que de esta con vino y cerveza. Aparecen datos de comportamiento asociado a la bebida y la cirrosis a nivel individual (Kerr, Fillmore, Marvy, 2000).
- Otro trabajo sobre tipo de bebida y comida de alcohólicos con enfermedad hepática relacionada con el alcohol se ha realizado en el Instituto de Química Biológica de la Universidad de Hohenheim. Se les realizó una encuesta alimentaria a los individuos sobre el tipo de bebida y tipos de comida que ingerían y las mayores relaciones son en las hepatitis, el consumo unido de cerveza y productos de cerdo. En las cirrosis no aparecía la cerveza como tan importante, pero sí los productos de cerdo. En consecuencia se recomienda un control en estos casos del tipo de comida y bebida que toma el individuo (Bode, Erhardt, French, French, 1998).
- Otro trabajo de la Cátedra de Gastroenterología de la Universidad La Sapienza de Roma da los resultados de un estudio sobre dieta y piedras en la vesícula. Son 15.910 hombres y 13.674 mujeres entre 30-69 años a los que se les ha hecho una encuesta alimentaria y de ellos se ha seleccionado a 787 hombres y 1.014 mujeres con piedras en la vesícula. Después de interpretar los resultados se llega a la conclusión de que una ingesta baja en carbohidra-

tos y proteínas, alta en fibra, moderada en alcohol y con cenas ligeras son factores protectores (Attili, Scafato, Marchioli, Marfisi, Festi, 1998).

### ***Flatulencia***

- Otro se refiere a los patrones de emisión de flato e ingesta de fibra, realizado en la Unidad Gastrointestinal del Hospital Príncipe de Gales en Australia (Bolin, Stanton, 1998), que pueden ser interesantes para las personas que tienen estos problemas o una distensión abdominal. Se ha realizado un estudio entre 60 hombres y 60 mujeres entre 17 y 67 años viéndose que la emisión de flato guarda una relación directa con la ingesta de fibra, a más fibra más flato siendo más oloroso en hombres que en mujeres y este aspecto en relación también con una mayor ingesta de cerveza, cuanto más cerveza el olor es mayor.

### ***Helicobacter pylori***

- Hay una relación inversa entre el consumo de alcohol y la infección activa por *Helicobacter pylori* como aclara en su estudio el Departamento de Epidemiología de la Universidad de Ulm en Alemania, destacando que es mayor la relación inversa para vino que para cerveza (Brenner, Rothenbacher, Bode, Adler, 1999).

### ***Trabajos sobre huesos y alcohol***

- Uno de ellos es experimental en animales de laboratorio y fue presentado en la revista de Investigación Clínica y Experimental sobre Alcoholismo (Sampson, Gallager, Lange, Chondra, Hogan, 1999). En el mismo se estudia el deterioro de los huesos con la ingesta de alcohol con el modelo de beber durante toda la semana o beber sólo el fin de semana, que es una costumbre que tiene la gente joven en la actualidad. Los animales ingirieron cantidades de alcohol para su peso equivalentes a las de una mujer de 63 Kg. que tomara seis cervezas en un día, según el caso durante el fin de semana o a lo largo de toda la semana. Los resultados nos dicen que no hay cambios en las que beben durante la semana y entre las de fin de semana, presentando un crecimiento del hueso, de la densidad y del peso, aunque sin embargo tienen hipocalcemia.

- Otro se refiere a los efectos potencialmente dañinos de la cerveza en los dientes. Es un estudio "in vitro" de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sao Paulo realizado con siete clases de cervezas y los distintos parámetros que se miden analíticamente, dando unas conclusiones que indican la posibilidad de que las concentraciones de calcio y fosfato así como acidez y pH puedan influir sobre la salud bucodental de los individuos (Nogueira, Souza, Nicolau, 2000).
- Otro es un estudio del Centro de Epidemiología Danés del Hospital de la Universidad de Copenhague sobre ingesta de alcohol, preferencia sobre bebidas y riesgo de fractura de cadera en hombres y mujeres. Es un estudio prospectivo sobre 17.868 hombres y 13.917 mujeres y esta realizado sobre tres conjuntos poblaciones entre 1964 y 1992. Durante este tiempo, aparecieron 500 fracturas de cadera en mujeres y 307 en hombres. Una ingesta discreta de alcohol por semana (1-27 bebidas para hombre y 1-13 para mujeres) no tenía ninguna asociación con la bebida; sin embargo para los bebedores más intensos si aparecían riesgos asociados, incluso el trabajo habla de mayor incidencia de la cerveza, pero esto es lógico porque es la bebida con mayor incidencia en Dinamarca. La conclusión habla de que una ingesta mayor de 27 bebidas por semana da un mayor riesgo de fractura de cadera (Holdrup, Gronbaek, Gottschau, Lauritzen, Schroll, 1999)
- El Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Tokushima en Japón, habla sobre la acción de un compuesto extraído del lúpulo que aparece en el extracto de la cerveza como un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un enzima relacionada con la formación de prostaglandina E2 que es un factor de resorción del hueso (Yamamoto, Wang, Yamamoto, Tobe, 2000).

### *Desordenes neurológicos*

- De acuerdo con el saber popular, las bebidas alcohólicas pueden con facilidad dar dolor de cabeza, y de eso trata un estudio del Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Florencia, en que relaciona la migraña con el alcohol. Se realizó una encuesta de 14 meses con 307 voluntarios sanos y que únicamente tuvieran episodios de migraña y en la misma se hacía hincapié en la ingesta de bebidas alcohólicas. Se observó que los episodios de migraña se relacionaban más con la ingesta de vinos espumosos y licores que con cerveza y con vino tinto. Asimismo los niveles más bajos de colesterol estaban más

relacionados con los bebedores de vino tinto, que era un dato que también aparecía en el estudio (Nicolodi, Sicuteri, 1999).

#### *Trabajos sobre encefalopatía de Wernicke.*

- Existen dos trabajos sobre el síndrome de Wernicke-Korsakoff, un tipo de encefalopatía. El primero realizado en el Departamento de Patología de la Universidad de Sidney intenta determinar la prevalencia de este síndrome en Australia. Se estudiaron los cerebros de 2.212 personas entre 1996-97 por métodos forenses y aparecieron 25 casos de este síndrome, de los que en vida sólo se habían diagnosticado cuatro. El 5,9% del total habían tenido episodios con el alcohol importantes. Se llegó a la conclusión de que había habido un descenso importante en el síndrome desde que se había introducido un enriquecimiento con tiamina en la harina de fabricación del pan, por lo que se recomienda que en las bebidas alcohólicas, sobre todo a la cerveza, por ser la más consumida en Australia se añada tiamina (Harper y cols., 1998).
- En el Departamento de Neurología del Hospital General Mikahatara en Japón, se presentan dos casos de encefalopatía de Wernicke aparecida varios años después de una gastrectomía. En ambos casos son dos personas con problemas de ingesta alcohólica y que ambos mejoran con la administración de tiamina (Arai, Nara, Awazu, 1997)

#### *Ingesta*

- Nos encontramos con trabajos que están relacionados con las preferencias alcohólicas y los riesgos relacionados, que aparecen en primer lugar en la encuesta epidemiológica longitudinal sobre alcohol del Instituto Nacional sobre Abuso de Alcohol y Alcoholismo de Bethesda, en la que con rasgos generales nos comenta que no es lo mismo una ingesta grande de cerveza y de vino que cantidades moderadas de los mismos que pueden tener efectos beneficiosos. También vemos la diferencia entre estas dos bebidas y entre los licores que presentan otras características, aunque hay que ser cautelosos ya que no se han considerado en este informe ni factores sociodemográficos ni comportacionales (Chou, Grant, Dawson, 1998).
- Una determinación cuantitativa utilizando modelos teóricos estadísticos como puede ser la simulación Montecarlo aplicándole la teoría llamada de la fijación

por atrás, por la "cola", la han realizado en el Departamento de Farmacología Clínica de la Universidad Estatal Médica de Moscú; incluso han desarrollado este proceso para los efectos de la cerveza, y así poder obtener datos de posibles efectos adversos en los individuos con la ingesta alcohólica, sin tener en cuenta estructuras anatómicas, etc. (Wu, 1998).

- Un trabajo que enjuicia de una manera sensata los factores que afectan a la ingesta de alcohol, realizado por la División de Nutrición Humana y Epidemiología de la Universidad de Wageningen en Holanda (Feunekes, van Veer, van Staveren, Kok, 1999), considera las recomendaciones de ingesta basadas en estudios epidemiológicos, que a su vez se basan en encuestas. El problema radica en que las encuestas son de distintos tipos, y se ha visto que hay variaciones de hasta un 20% según una u otra, y además cuando se hacen específicamente sobre ingesta de cerveza, de vino o de licores, varía también un 20%. Los autores concluyen que las encuestas se deben realizar para darnos un dato fehaciente directamente sobre tipo de alcohol y no sobre este en general, pues los datos no son demasiado exactos.

#### ***Trabajos sobre alcohol y salud subjetiva***

- En Dinamarca, el Centro Danés de Epidemiología Científica del Hospital Universitario de Copenhague, con un estudio de 4.113 hombres y 7.926 mujeres entre 18 y 100 años llega a la conclusión de que un moderado consumo de vino se relaciona con una percepción saludable de salud, mientras que no es así para cerveza y licores, la relación se desconoce, pero parece ser que esta entre los diferentes tipos de bebida y la morbimortalidad, aunque recordemos que en este país la ingesta de cerveza es elevada (Gronbaek y cols., 1999).

#### ***Comportamiento frente al alcohol***

- El Departamento de Psicología de la Universidad de Gales habla del humor, del sexo masculino o femenino y de seguir el ejemplo, como factores que ayudan a beber a los individuos. Se realizó un cuestionario sobre deseo de beber, viéndose que en general no se desea beber en demasía y es el ambiente el que lleva a tomar grandes cantidades, aunque en hombres dentro del estudio se observa que cuando beben cervezas bajas en alcohol el ansia por beber aumenta, cosa que no sucede en mujeres (Willner, Field, Pitts, Reeve, 1998).

- Citar dentro de este apartado el efecto de los resultados primordiales tanto positivos como negativos sobre las respuestas a la bebida, realizado en el Departamento de Psicología de la Universidad de Georgia (Carter, McNair, Corbin, Black, 1998). Se realizó la investigación sobre 64 hombres y mujeres dando tres resultados primordiales, positivo, negativo y neutro. Se les preguntó sobre una serie de cuestiones y entre otras se les hizo un test con respecto al gusto sobre la cerveza, observándose que por ejemplo la relación de beber cerveza frente a la ganancia de peso era positiva, y con los resultados se pretende llegar a modelos cognitivos de uso del alcohol.
- Tenemos un estudio sobre la relación entre los genotipos de la enzima ALDH2 (aldehído deshidrogenasa) con la elección del tipo de cerveza. Cuando hay un genotipo ALDH-2-1, las personas prefieren bebidas con mayor graduación alcohólica, mientras que si el genotipo es ALDH-2-2 prefieren bebidas con menor graduación puesto que posteriormente tienen una reacción aversiva después de beber (Ishibashi, Harada, Fujii, Taguchi, Ishii, 1999).

#### ***Trabajos sobre alcohol y visión***

- El efecto del consumo de etanol sobre la microcirculación de la cabeza del nervio óptico en fase aguda ha sido estudiado por el Departamento de Oftalmología del College de Medicina de Osaka (Kojima, Sugiyama, Kojima, Azuma, Ito, 1999) apareciendo que el consumo de etanol puede incrementar el flujo sanguíneo en la cabeza del nervio óptico en la fase aguda a través de bajar la resistencia en las venas inducida por el acetaldehído, un metabolito del etanol. La experiencia se realizó con 11 voluntarios después de beber una botella de cerveza de 633 ml. Así podemos tener información sobre la velocidad de flujo en la sangre, presión intraocular, etc.

#### ***Trabajos sobre antioxidantes***

- Hay un estudio del Departamento de Ciencias Biológicas de la Universidad Heriot de Edimburgo (Colin, 1999) que relata la formación y función de las furanonas que son unos compuestos, en general poco estudiados, y que están presentes en algunos alimentos como las fresas, la piña, toma-

te, etc. Y que también pueden aparecer en los procesos de fermentación de la salsa de soja y de la elaboración de la cerveza que tienen una actividad desde el punto de vista antioxidante, según dice el estudio parecido al de la vitamina C. El trabajo abre una posible vía de futura acción de algunos alimentos que puede ser altamente interesante.

- Otro trabajo que también habla de sustancias antioxidantes que aparecen en la cerveza es el del Centro de Investigación en Antioxidantes del King's College de Londres (Bourne, Paganga, Baxter, Hughes, Rice-Evans, 2000) que habla sobre los flavonoides, sus importantes acciones y su aparición en algunas bebidas, particularmente té y vino tinto, pero lo que no está tan investigado es la acción del ácido ferúlico y su biodisponibilidad como antioxidante que se sugiere a partir de este trabajo como altamente interesante y este ácido aparece en tomate y en cervezas de baja graduación alcohólica donde se ha estudiado su farmacocinética de excreción por orina y da resultados cuantitativamente importantes.
- Otro trabajo que habla de la dieta y capacidad antioxidante en los humanos (Ghiselli, Serafini, 1998) hace una referencia extensa a los compuestos con capacidad antioxidante que existen en la dieta y se detiene en las bebidas hablando de té, vino y cerveza como bebidas ricas en polifenoles y capaces de dar una capacidad al menos "in vitro" grande y que se puede investigar para el cuerpo humano.
- Un estudio del Departamento de Toxicología Molecular de la Universidad del Estado de Oregon habla sobre la inhibición "in vitro" de las enzimas del P450 por flavonoides del lúpulo (Henderson, Miranda, Stevens, Deinzer, Buhler, 2000), que además también se encuentra en la cerveza, y recordemos que el citocromo P450 es activador de los carcinógenos, con lo cual pueden tener alguna acción interesante que debe seguir investigándose, sobretodo "in vivo".
- Un trabajo sobre las chalconas y flavanonas como inductoras de quinona reductasa en hepatomas, se ha realizado en ratones por el Departamento de Toxicología Molecular de la Universidad de Oregon (Miranda y cols. 2000), con el objetivo de ver si estos compuestos que aparecen en el lúpulo de la cerveza eran inductores de la quinona reductasas observándose que efectivamente sí lo eran frente a los mismos compuestos sintéticos que no tenían dicha actividad, por lo que pueden tener alguna acción preventiva en este tipo de cánceres.



## CÁNCER, INGESTA DE CERVEZA Y DE OTROS TIPOS DE ALCOHOL

### *Trabajos relacionados con alcohol y cáncer de próstata*

- Uno de ellos habla de un estudio prospectivo de cohorte del consumo de bebidas alcohólicas en relación con la incidencia de cáncer de próstata, realizado por el Departamento de Epidemiología de la Universidad de Maastrich, en Holanda (Schuurman, Goldbohm, Van der Brandt, 1999) y que se hizo desde 1986 con 58279 hombres de 55 a 69 años realizando un cuestionario de la dieta, del consumo de alcohol y otros factores de riesgo de la dieta. Después de 6,3 años de seguimiento, 680 casos de cáncer primario de próstata fueron recogidos para análisis, y se observó que no había relación entre cáncer e ingesta de cerveza y de licores. Parecía que había algo con vinos blancos, pero no con tintos, y esto es lo que se sugiere para poder continuar en sucesivos estudios.
- Sobre el mismo tema hay otro trabajo realizado por el Departamento de Salud Pública de la Universidad de Toronto, que realizó un estudio en 3 áreas geográficas de Canadá con 617 casos, estudiando su dieta y las bebidas alcohólicas que tomaban. La relación era muy pequeña en cerveza (la más pequeña), en licores y algo mayor en vino pero tampoco importante, aunque dejemos constancia de que los datos más halagüeños eran para la cerveza. El estudio también alcanzaba a café y cola que no tenían incidencia y a té que aparecía con altas cantidades como protector frente a este tipo de cáncer (Jain y cols. 1998)

### *Trabajos relacionados con cáncer y nutrición*

- Un estudio realmente atractivo es el de los patrones de consumo de alcohol a lo largo del tiempo en cohortes alemanas de estudios epidemiológicos, dentro del Programa Europeo de Investigaciones en Cáncer y Nutrición. Lo han realizado los Departamentos de Epidemiología de los Institutos Alemanes de Nutrición Humana de Postdam y el de Heidelberg. El trabajo describe el alcohol ingerido y los patrones de consumo por edad y sexo desde 1949 a 1998 con un cuestionario de 27.099 en Postdam y 25.499 en Heidelberg con cohortes de hombres de 40 a 64 años y de mujeres de 35-64. Se les preguntaba la ingesta a los 20, 30 y 40 años. Se observó que la ingesta era mayor en

Heidelberg que en Postdam, teniendo la diferencia fundamental el consumo de vino que era mayor en uno que en el otro. En Postdam el consumo había aumentado desde 1949. Los hombres prefieren cerveza, las mujeres prefieren vino; en ambos casos el consumo masculino era tres veces el femenino. En Heidelberg, había un reciente decrecimiento del consumo entre mujeres de 30 a 40 años. Los datos dan unos valores que pueden ser altamente interesantes (Klipstein-Grobusch y cols., 1999).

***Trabajos relacionados con alcohol, poliaminas y compuestos nitrogenados y cáncer.***

- El Departamento de Alimentos de la Universidad Federal de Minas Gerais en Brasil (Gloria, Izquierdo-Pulido, 1999) habla de los niveles y significado de aminos biógenos en las cervezas brasileñas. Estudian 91 muestras de cerveza por métodos cromatográficos y fluorométricos y ven que en conjunto las cantidades son similares para todas y dentro de los niveles en que no deben producir reacciones adversas, aunque comentan que las personas con tratamientos de inhibidores de la monoaminoxidasa deben tener cuidado con las tipos "stout".
- El Centro de Investigaciones Alimentarias de Budapest (Halasz, Barath, Holzapfel, 1999) también hace comentarios sobre el contenido de aminos biógenos en la cerveza en relación con la influencia que en dicho contenido tiene la cebada, el malteado y la elaboración. Lo más importante es la cantidad de histamina, que no tiene su origen en la cebada ni en la malta, y que cuando aparece en cantidades altas depende del almacenamiento que no haya sido lo higiénico que debería.
- En la revista Mutat Res aparece un trabajo sobre compuestos N-nitrosos en la dieta (Lijisky, 1999) que se conoce su aparición en los alimentos desde hace casi cuarenta años, cuando estos son tratados con nitrito sódico y su posible hepatotoxicidad por la formación de nitrosaminas; aquí se citan las cervezas en las cuales aparecen nitrosaminas, cuenta el caso de alguna cerveza en Alemania en la que se han encontrado cantidades exageradas, de 70 microgramos/l pero en general da el dato de unas cantidades pequeñas de 5-10 microgramos/l aunque después comentaremos en otro apartado de nuestro estudio que estas son cantidades que ya no se encuentran habitualmente en las cervezas.

### *Trabajos relacionados con alcohol y cáncer del tracto digestivo*

#### *Cáncer de esófago y estómago*

- El Departamento de Cirugía del Hospital de la Universidad de Bristol habla de que el cáncer de esófago de células escamosas es endémico en algunas partes de África y lo relaciona con la alimentación; realiza estudios comparativos e incidencia de cáncer observando que las judías, calabaza y el tipo de patata que toman en esta zona, posee un inhibidor de las proteasa que puede facilitar el camino al desarrollo del cáncer de esófago, siendo la elevada ingesta de cerveza un posible factor añadido. (Sammon, 1998)
- Otro caso es el polimorfismo genético que existe en la aldehido deshidrogenasa y su incidencia con el alcohol que puedan influir sobre la susceptibilidad en el cáncer de esófago en alcohólicos, trabajo realizado por el Instituto Nacional de Alcoholismo en el Hospital Nacional de Kanagawa en Japón (Yokoyama y cols. 1999). Aquí se ha estudiado que la ALDH2 en alguna de sus formas se relaciona con el cáncer, y recientemente se ha visto que la alcohol deshidrogenasa también contribuye con su polimorfismo a que pueda haber una incidencia mayor de cáncer. Los estudios con 668 japoneses alcohólicos mayores de 40 años demuestran que se les debía dividir en grupos, los que tenían los genotipos ALDH2 y ADH2 tenían una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de esófago que los que no tenían esta combinación de genotipos.
- En Méjico, el Instituto de Salud Pública de Cuernavaca relaciona el consumo de alcohol y cáncer gástrico en un estudio con 220 casos de cáncer y 752 controles a través de una encuesta dietaria con consumo de alcohol. Los resultados hablan de una relación directa con el consumo de vino, además incrementándose según aumentaba el consumo de una manera importante, sin embargo no había relación con cerveza y licores, por lo que de cualquier forma se le insta a la población a que modere su consumo y lo haga de forma más responsable (López-Carrillo y cols 1998)

#### *Cáncer tracto digestivo superior*

- En mujeres hay un registro sobre alcohol y cáncer de tracto digestivo superior realizado en el Departamento de Otorrinolaringología del Hospital de Ulm, que se ha realizado porque en Alemania mueren cada año 2000 mujeres por cáncer de faringe, laringe o cavidad bucal, y se ha pensado que tabaco y alcohol

están entre los posibles riesgos. El estudio es con 62 mujeres con cáncer y 248 como controles. Las bebidas más usuales son cerveza y licores en todos los casos y el resultado es que incluso un moderado consumo, de 10 a 20 gramos de alcohol por día puede incrementar el cáncer de este tipo en la mujer (Maier y cols, 1999).

- También en este orden de ideas, tenemos el estudio de cohorte de efectos de la ingesta alcohólica con cáncer de tracto digestivo superior realizado por el Instituto de Medicina Preventiva de Copenhague que ha hecho un seguimiento entre 2 y 19 años de cáncer de tracto digestivo en 15117 hombres y 13063 mujeres de 20 a 98 años, con unos resultados finales que nos hablan de un moderado consumo de vino que no afecta para el riesgo de cáncer pero sin embargo el moderado consumo de cerveza y licores si son considerados como factores de riesgo (Gronbaek y cols.,1998)
- El Departamento de Otorrinolaringología del Hospital de la Universidad Ulleval de Oslo ha realizado un estudio del control dietario y de supervivencia en tumores epiteliales del tracto digestivo superior, con 84 pacientes y 89 controles, viendo que los pacientes tienen en general un status social bajo, una alta ingesta de alcohol y los que además fuman poseen la mayor morbilidad. En conclusión: cervezas fuertes, licores, consumo de leche y grasas, fumar y bajo status social tienen un impacto negativo sobre la supervivencia y este tipo de enfermedad. Mientras que la albúmina sérica, el hierro y el magnesio estén bajos en sangre, la incidencia también es alta para tener este tipo de cáncer. Vitamina C y beta-carotenos tienen, lógicamente, el efecto contrario (Freng y cols.,1998).

### ***Trabajos relacionados con alcohol y cáncer del aparato respiratorio***

#### ***Cáncer de pulmón***

- Un estudio del Departamento de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina de la USC y el Centro de Cáncer de Los Angeles habla del consumo de alcohol y el riesgo de contraer cáncer de pulmón en la población del condado de Los Angeles. Esta realizado con 261 casos y 615 controles entre 1991 y 1994. Los resultados nos dicen que 1 o más bebidas por día de licor comparados con las 1 a 3 por mes de los ocasionales, unidos a tabaco, grasas saturadas y otras bebidas multiplica por 1,87 la posibilidad de contraer este cáncer. Las asociaciones sólo con alcohol no están claras, hay algún dato en vino y cerveza y

solamente como hemos dicho antes el licor de alta graduación es el que tiene las mayores influencias. No hay datos concluyentes, ya que no sólo entra en juego el alcohol en estas consideraciones (Carpenter, Morgensten, London, 1998).

- El Centro Epidemiológico del Instituto de Medicina Preventiva de Copenhague hace un estudio al hilo del anterior sobre la influencia y tipo de alcohol en el cáncer de pulmón, estudiando en 28160 hombres y mujeres entre 1964-1992 en Dinamarca. Después de ajustar edad, sexo, tabaco y educación se observa que tomar de 1 a 20 bebidas por semana no esta asociado a este cáncer; de 21 a 41 bebidas y más incrementa 1,23 el riesgo para hombres, para mujeres 1,57. Pero el tipo de bebida tambien tiene que ver, de 1 -13 vasos de vino por semana multiplica por 0,78 y 0,44 para mujeres frente a los abstemios. Para cerveza los valores son de 1,09 y 1,36 respectivamente y para licores de 1,21 y 1,46. En definitiva, resultados no demasiado importantes desde el punto de vista negativo para cerveza y licores y positivos para el vino (Prescott y cols.,1999).

#### *Trabajos relacionados con cáncer de mama y alcohol*

- Empecemos por una revisión que del estudio Framingham han realizado en el Departamento de Medicina de la Universidad de Boston sobre consumo de alcohol y cáncer de mama. De 2764 mujeres seguidas durante 40 años y 2284 seguidas durante 24 años del 1971 al 1993 aparecieron 221 y 66 casos de cáncer de mama respectivamente. Con las dos cohortes combinadas los datos sobre cerveza, vino y licores no daban resultados que fueran importantes en este caso. No se estudiaron cada tipo de alcohol por separado, y se concluye diciendo que el consumo moderado no afecta a este tipo de cáncer (Zhang y cols.,1999)
- El Departamento de Medicina del Hospital Universitario Worcester en Massachusetts, habla del efecto de la dieta sobre la recurrencia y mortalidad del cáncer de mama, en un estudio realizado con 472 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama entre 1982-84. El peso se había incrementado en un 9% de media, pero los mayores peligros empezaban a partir de un 12% de incremento y el consumo de carnes rojas, hígado y bacon, y como bebida aparecía la cerveza que era la más consumida. En resumen, la dieta parece que no había sido la adecuada para tenerla como un factor protector en estos casos (Hebert Hurley y Ma, 1998).

- También hay un trabajo sobre el efecto de las cervezas de mesa y bebidas sin alcohol sobre la respuesta insulínica en adolescentes y las bebidas hidrocarbonadas en jóvenes realizado por la Organización Europea de Prevención del Cáncer (Janssens y cols., 1999), que habla del cáncer de mama y su susceptibilidad en las etapas del desarrollo teniendo un importante protagonismo las hormonas esteroideas sexuales, en las que juega un importante papel la insulina. Se ha hecho un estudio con 11 adolescentes de 13 a 17 años en los que se ha estudiado los niveles de insulina sanguínea y los factores endocrinológicos antropométricos, y su relación con el tipo de bebida que fundamentalmente consumían. Los resultados encuentran un círculo vicioso entre incremento de BMI por estas bebidas, mayor respuesta insulínica y en consecuencia una posible predisposición a que en un futuro aparezcan problemas de cáncer de mama. La cerveza de mesa, una bebida con azúcares fermentados, no daba la respuesta tan grande que aparece en las otras bebidas sobre el metabolismo de los carbohidratos
- Un estudio de los efectos antiproliferativos de los flavonoides sobre el cáncer de células en línea se ha realizado en el Departamento de Toxicología Experimental de la Universidad de Oregón (Miranda y cols., 1999) llegándose a la conclusión de que los flavonoides del lúpulo son potencialmente quimio-preventivos en los cánceres de mama y ovario, sin embargo en concentraciones altas se convierten en citotóxicos

### *Trabajos relacionados con alcohol y cáncer de tracto urinario*

- Vamos a separarlos en dos bloques, uno de ellos las relaciones que aparecen en este tipo de cáncer con la ocratoxina A que es una micotoxina, que aparece como contaminante de una gran variedad de alimentos y de comida para el ganado, así como en bebidas como cerveza, café y vino. El problema es que metabolizarla tiene a veces como efecto colateral en su eliminación que posea efectos cancerígenos sobre el tracto urinario. Hay un estudio del Departamento de Toxicología de la Universidad de Burdeos que habla del efecto preventivo del aspartamo sobre la toxicidad de la ocratoxina A y aunque los estudios son "in vitro" pueden tener altas expectativas para prevenir este problema (Creppy, Baudrimont, Anne-Marie, 1998). Otro trabajo, del Departamento de Nutrición de la Universidad de Montreal, sugiere en estudios experimentales en ratas que añadir colestiramina a la dieta reduce la nefroto-

xicidad de la ocratoxina A disminuyéndola en plasma y consiguiendo una eliminación por vía fecal, con lo cual se reduce su circulación enterohepática y la eliminación a través de la orina (Kerkadi y cols.,1998).

- También sobre la ocratoxina A hay un trabajo de la revista Alimentaria que habla de presencia de esta micotoxina en cervezas españolas y de otros países europeos. En 37 de 38 cervezas españolas aparecía pero en niveles muy bajos y poco significativos y en todas las cervezas extranjeras, 42, también aparecía en pequeñas cantidades, sobre todo en las cervezas sin alcohol (Legarda, Burdaspal,1998).
- Ya en otro orden de ideas, pero en el mismo tipo de cáncer el Instituto de Investigaciones Preventivas y Medicina Social de Bremen (Pohlabein y cols.,1999) cita los factores no ocupacionales de riesgo para el cáncer del tracto urinario bajo en Alemania, con 300 casos y el mismo número de controles. Se vieron los factores de riesgo y el primero, el tabaco con 2,8 en hombres y 5,33 en mujeres. Los consumos altos de café, vino y cerveza también eran factores de riesgo pero en unos parámetros más pequeños. Zanahorias, ensaladas y frutas eran los factores claramente preventivos que se encontraban.
- El Instituto Urológico de Bristol ha realizado un estudio epidemiológico de cáncer de vejiga en población urbana del sudoeste de Inglaterra (Probert y cols.,1998) con casos y controles y llega a similares conclusiones que los anteriores. Una influencia altamente negativa del tabaco sobre este tipo de cáncer, no hay datos claros sobre alcohol y su relación, se deberían separar los tipos de alcohol y aunque la cerveza aparece porque es la bebida más ingerida y también se suele consumir acompañando al tabaco, no hay ningún resultado sobre el asunto.

#### *Trabajos relacionados con alcohol y cáncer colorrectal*

- El primer estudio que comentamos es el riesgo de cáncer colorrectal y otros gastrointestinales por la exposición a nitratos, nitritos y compuestos N-nitrosos realizado por el Instituto de Salud Pública de Helsinki (Knekt y cols.,1999)., en el que se comenta que los compuestos N-nitrosos son potentes agentes carcinógenos. La importancia de las nitrosaminas no está totalmente demostrada en el desarrollo del cáncer; aquí se ha estudiado la ingesta de estos compuestos y su posible acción en una cohorte de 9985

adultos finlandeses, hombres y mujeres durante 24 años, se desarrollaron 189 cánceres gastrointestinales, y los resultados nos indican que la ingesta de ahumados y salazones fue significativa, 2,58 pero la ingesta de carne curada no lo fue para la relación con el cáncer colorrectal. También se buscaron otros tipos de cáncer dándose algunas ideas sobre cabeza o cuello y también los posibles resultados con nitritos y nitratos. La conclusión es que parece ser que los compuestos N-nitrosos pueden inducir cáncer colorrectal en los humanos.

- Otro estudio prospectivo de la División de Epidemiología del Cáncer y Genética del Instituto Nacional de Bethesda (Hsing y cols., 1998) estudia los factores de riesgo con 17633 hombres de 35 años en adelante que cumplieron un cuestionario y a los 20 años aparecieron 120 cánceres de colon y 25 muertes por cáncer rectal. Las conclusiones que sacan es que el cáncer de colon se incrementa con el tabaco, con la ingesta muy alta de cerveza y con el consumo de mucha carne roja, unido a un estilo de vida sedentario.

#### *Trabajos relacionados con alcohol y leucemia*

- Uno de los trabajos habla sobre tabaco, alcohol y dieta relacionados con el riesgo de linfoma no Hodgkin, a través de un caso control en Uruguay, hecho por el Registro Nacional del Cáncer del Instituto Nacional de Oncología. Después de controlar sexo, edad, educación, status urbano o rural y el hábito de beber mate, se llega a la conclusión de que comer carne roja tiene relación con un incremento de este tipo de linfoma, y además el hallazgo es similar en ambos sexos, y todavía más si la carne se salaba en vez de tomarla a la barbacoa. Otros factores que están dentro de este riesgo es el tabaco negro, el mate y la cerveza (De Stefani y cols., 1998).
- La forma activa de la vitamina D<sub>3</sub> inhibe la proliferación e induce la diferenciación de las células mielomonocíticas de la leucemia, pero su uso clínico es limitado por el problema de la hipercalcemia. Bien, pues en el Departamento de Quimioterapia del Centro de Investigaciones sobre el Cáncer Saitama, en Japón (Honma y cols., 1998) han descubierto que la humulona, una sustancia que da amargor a la cerveza y que se encuentra en el lúpulo tiene acciones como las de la vitamina D y como es menos problemático para los huesos que esta, se piensa en dar un tratamiento combinado para este tratamiento, además de aparecer en la cerveza como tal bebida.



### *Meningioma*

- Por último un estudio de casos-controles en el nordeste de China para los factores de riesgo de meningioma en adultos, realizado por el Departamento de Epidemiología de la Universidad de Harbin, en el que se estudiaron 183 casos y 366 controles observándose que el riesgo al meningioma era mayor cuando había exposición al plomo, cadmio y radiaciones ionizantes en ambos sexos, y no había relación, al menos aparentemente, con el alcohol, en este caso concreto ni con cerveza ni con licor (Hu y cols., 1999).

### **ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, INGESTA DE CERVEZA Y OTROS TIPOS DE ALCOHOL**

#### ***Trabajos relacionados con ingesta de alcohol y riesgo cardiovascular en general***

- Vamos a separar aquí también dos subgrupos: En el primero, realizamos una revisión de los trabajos más generales sobre el tema, como el del Instituto de Medicina Social de la Universidad Libre de Berlín que realiza un estudio sobre el consumo de alcohol, los patrones de salud y mortalidad en la población alemana (Hoffmeister y cols., 1999). Llega a la conclusión de que el 80% de hombres y 55% de mujeres en Alemania beben, pero la mayoría de los consumidores son ligeros (1-20 g/día) o moderados (21-40 g/día) y se observa que cuanto más se bebe más aumenta el perfil lipídico y la gamma GT. Los bebedores ligeros son los que tienen menores significaciones de enfermedad cardiovascular, en consecuencia el trabajo sugiere una ligera ingesta de alcohol para reducir los riesgos cardiovasculares.
- Un meta-análisis realizado en el Departamento de Nutrición de la Escuela de Salud Pública de Harvard estudia el efecto de los lípidos y factores hemostáticos en la relación de ingesta de alcohol y bajo riesgo coronario (Rimm y cols., 1999) llegando a conclusiones como que una dosis diaria de 30 gramos de alcohol incrementaba las concentraciones de HDL-colesterol, también se veían afectados otros factores como apolipoproteína A y triglicéridos. La conclusión es que las ingestas pequeñas de alcohol se relacionan con el bajo riesgo cardiovascular por cambios positivos en lípidos y factores hemostáticos.

- El Centro de Epidemiología Danés de la Universidad de Copenhague realiza un interesante trabajo sobre tipo de alcohol y mortalidad por enfermedad cardiovascular (Gronbaek, 1999) en el que después de exponer todos los aspectos ya conocidos, comentados antes y que incluso aparecerán después de relación de enfermedad cardiovascular con alcohol observa que la correlación entre vino ingerido per capita en diferentes países e incidencia de enfermedad cardiovascular da lugar a pensar la hipótesis de un mayor beneficio del vino que de la cerveza o de los licores. Se basa en trabajos de Renaud y colaboradores pero no da resultados de relación de otras bebidas con enfermedad cardiovascular. Sobre el mismo tema el Departamento de Cuidados Primarios del Royal Free Hospital de Londres sugiere en su trabajo (Wannamethee, Shaper, 1999) que la ingesta moderada de alcohol esta relacionada con un bajo riesgo cardiovascular, pero no con otras causas de mortalidad, además los grandes beneficios del vino, puntualiza, están relacionados con características de tipo de vida, como bajas tasas de obesidad y de tabaco.
- El Departamento de Medicina del Royal Perth Hospital y el Instituto de Investigaciones del Corazón del Oeste de Australia (Rakic y cols., 1998) estudian los efectos de los patrones de alcohol sobre los lípidos sanguíneos en bebedores habituales, con una población de 55 hombres sanos y una ingesta de 210-500 ml de alcohol por semana (3 a 6 bebidas por día), 14 eran bebedores de fin de semana y el resto bebedores de diario. Más del 60% eran bebedores de cerveza. Se les estudió durante cuatro semanas, se les hicieron análisis y las siguientes cuatro semanas se les redujo la ingesta y se volvieron a repetir análisis. En ambos bajaban los resultados de las apolipoproteínas A I y A II; en los de diario bajaba el colesterol total y los triglicéridos pero no las LDL; en los de fin de semana no cambiaba el colesterol pero bajaban triglicéridos y subían LDL. Otros datos de potencial efecto como incremento de HDL no están descritos en este trabajo, que tiene como puede verse algún resultado raro.
- El Departamento de Bioestadística de la Universidad de Washington en Seattle hace dentro del estudio de salud cardiovascular un apartado de sueño diurno en 4578 adultos (Whitney y cols., 1998) de 65 años en adelante, que confiesan estar somnolientos durante el día en un 20% del total, con los consiguientes problemas para el desarrollo de su vida normal. Como conclusión nos dicen que es común este problema, debido sin duda a disturbios nocturnos que no les dejan descansar bien, como despertarse a menudo o roncar. A veces va bien tomar pas-

tillas para dormir, pero lo que se recomienda es que no beban en la cena, o antes de ir a dormir ya que en estos casos puede ser contraproducente.

- El Hospital de Enfermedades Cardiovasculares de Berna (Seile, 2000) hace otro estudio de relación entre consumo de alcohol y enfermedad cardiovascular y dice que una a dos bebidas por día se asocia con un descenso del riesgo cardiovascular en un 30-50%. La equivalencia es de una bebida por una botella de cerveza de un tercio, un vaso de vino de 100 ml. o una copa de licor de 30 ml. aproximadamente al cambiar las unidades del trabajo por otras más comunes para nosotros. Nos dice que los bebedores moderados tienen menor riesgo cardiovascular que los abstemios y se basa en la elevación que aparece en estos casos de la HDL: Los bebedores excesivos pueden tener accidentes cerebrovasculares, cardiomiopatía congestiva o hipertensión
- Sobre estos efectos nos aparece una revisión de cerveza, vino y licores y el riesgo de infarto de miocardio realizado por el Departamento de Medicina del Hospital Albert Schweizer de Dordrecht en Holanda (Cleophas, 1999) que viene a decirnos que las pequeñas dosis de alcohol (1 a 4 bebidas por día) de vino, cerveza o licores son beneficiosa para prevenir enfermedades coronarias, pero a partir de estos datos los valores más altos y sobretodo unidos a otros factores de riesgo son peligrosos para nuestra salud cardiovascular. En este mismo sentido se encuentra un estudio realizado en la Universidad Munster de Neuherberg (Keil y cols., 1998)
- El Servicio de Cardiología del Hospital 12 de Octubre de Madrid (Rayo, Marín, 1998) hacen un estudio sobre vino y corazón dando una cantidad de 10 a 30 gramos de alcohol por día como factor de prevención cardiovascular, y abundando en la situación de que no hay datos que puedan propugnar una u otra forma de bebida alcohólica ya que no hay pruebas concluyentes de la mayor o menor bondad de una frente a otra, ni dentro de los vinos la separación que se hace a veces entre uno y otro tipo de vino.
- El Departamento de Nutrición de Harvard, (Rimm, Williams, Fosher, Criqui, Stamper, 1999) realiza un meta-análisis sobre la ingesta moderada de alcohol y el riesgo de enfermedad cardiovascular y los efectos que poseen los lípidos y factores hemostáticos sobre este riesgo, llegando a resultados como cabía esperar de relación causal de cambios en los lípidos a través de una moderada ingesta alcohólica que lleva consigo una bajada de riesgo de enfermedad cardiovascular.

- En otro orden de ideas, en el Journal de Toxicología Clínica aparece un artículo (Barceloux, 1999) que habla del cobalto y de su toxicidad (aunque como sabemos es necesario para la formación de la vitamina B12, o también sabemos de sus aplicaciones en quimioterapia y en pruebas de diagnóstico por imagen) y relata la llamada cardiomiopatía del bebedor de cerveza, bautizado así en Quebec en 1966 y relacionada con una exposición de la cerveza a la presencia de cobalto y otros metales.
- Sobre este mismo tema el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Sevilla (Camean y cols., 1998) ha hecho una determinación de cobalto, manganeso y alcohol en cervezas, observando que los contenidos son sumamente pequeños en las cervezas comerciales y no hay riesgo de cardiomiopatías en la actualidad por la cerveza debido a estos metales, ni siquiera en grandes consumidores.

#### *Trabajos relacionados con alcohol y aterosclerosis*

- El primero que planteamos es el basado en el estudio Bruneck del Departamento de Neurología de la Clínica Universitaria de Innsbruck que se hace precisamente la pregunta de cuál es la relación entre consumo de alcohol y aterosclerosis, y realizó un estudio de población de hombres y mujeres de 40 a 79 años con un principio en 1990 y luego un seguimiento en 1995. Las conclusiones son que en el bebedor ocasional (una vez a la semana) no tiene ningún efecto sobre la aterogénesis ese consumo y los bebedores moderados tienen un riesgo menor que los no bebedores y por supuesto que los bebedores excesivos. El dato de moderación lo sitúa en menos de 50 gramos/día. El motivo lo justifica por los efectos antitrombóticos e inhibición de la acción aterogénica de las LDL. No especifica el tipo de bebida alcohólica aunque en Austria la cerveza es la predominante (Kiechi y cols., 1998)
- El Departamento de Salud Pública de la Universidad de Kuopio en Finlandia (Kauhanen y cols., 1999) estudia los patrones de ingesta alcohólica y progresión de la aterosclerosis; lo realizó con 764 bebedores de cerveza y 871 bebedores de licores. La mayor progresión era para los bebedores de licores que toman del orden de una botella de vodka en una sesión. Para los bebedores de más de 6 cervezas en una sesión el aumento también era alto, y para los consumidores menores no era tan espectacular. La conclusión es que las cantidades, sobre todo en estas cantidades tan elevadas disparan las probabilidades de aparición de aterosclerosis.

### *Trabajos relacionados con alcohol y aspectos positivos*

- Hay tres trabajos sobre el tema que son del mismo grupo de trabajo del Departamento de Fisiología del Instituto de Investigaciones en Nutrición y Alimentación de Zeist en Holanda que en orden de antigüedad nos hablan de dosis moderadas de bebidas alcohólicas en la cena y composición de las HDL postprandiales. Con un consumo de 40 gramos en la cena y midiendo 1, 3, 5, 9 y 13 horas después de la cena se observa una elevación de triglicéridos entre 3 y 5 horas después, pero el colesterol y apolipoB no se modifican, las HDL suben a las 13 horas y también otros parámetros se modifican en estas distintas medidas (Hendriks y cols., 1998).
- En el siguiente, que es continuación del anterior (van Tol y cols., 1998) se habla de que las LDL rebajan su concentración al cabo de unas horas cuando hay esta ingesta de alcohol en la cena, que por cierto no detalla el tipo de bebida alcohólica, habla de los tres, y llega a la conclusión de que el incremento de HDL junto a la bajada de LDL debido a una moderada ingesta de alcohol puede ser útil en la protección frente a las enfermedades cardiovasculares. Y en el último de la serie habla del incremento de la paraoxonasa, una enzima asociada a las HDL que protege de la oxidación por las LDL. Realizan un estudio de un moderado consumo de bebidas alcohólicas frente a agua en 11 hombres de mediana edad y sanos y se ve que la aparición de la enzima es cuantitativamente mayor en vino, cerveza, licores y agua, estos datos sugieren que beber moderadamente incrementa las cantidades de paraoxonasa y así evitamos en parte la acción de las LDL (Gaag y cols., 1999).
- El Departamento de Salud Pública de la Universidad de Uppsala se pregunta si hay pruebas efectivas de la acción de la ingesta moderada de alcohol para la prevención de riesgos cardiovasculares (Svardsudd, 1998). Hace una revisión de la bibliografía y no llega a conclusiones evidentes, entre otras cosas porque los mecanismos propuestos son muy variados, seguramente hay más de uno implicado y no hay evidencias que nos hagan contestar con rotundidad a la pregunta.

### *Trabajos relacionados con fibrinógeno, alcohol y enfermedad cardiovascular*

- Encontramos dos trabajos sobre el tema, el primero del Departamento de Medicina en la Universidad del Oeste de Australia, en el que estudia los efectos del alco-

hol sobre la coagulación y los factores fibrinolíticos (Dimmit y cols.,1998). Después de partir de la premisa de la bondad del alcohol en cantidades pequeñas estudia los cambios en la coagulación y la fibrinólisis debidos a este con un estudio de 55 hombres que beben predominantemente cerveza durante 4 semanas, y después otras 4 semanas con ingestas menores de cerveza de las habituales en ellos, para finalizar con otras 4 en las que vuelven a las ingestas habituales. Un incremento semanal de 92 a 410 ml de alcohol se asocia con una bajada en el fibrinógeno sanguíneo y recuento de plaquetas, pero incrementa el factor VII y el activador de plasminógeno. Estos datos parecen explicar el factor de protección del alcohol frente a los sucesos isquémicos y cerebrales. Se concluye diciendo que los efectos fibrinolíticos y el balance coagulante-anticoagulante depende de la cantidad, tipo de alcohol así como de factores genéticos y de otro tipo que hay que seguir estudiando.

- La Facultad de Medicina de Paris-sur se hace la pregunta de si es el fibrinógeno un posible enlace entre el consumo de alcohol y la enfermedad cardiovascular (Mennen y cols.,1999). Para ello realiza un estudio con métodos inmunonefelométricos de relación entre fibrinógeno y alcohol en 4967 hombres y mujeres de 30 a 64 años entre 1994 y 1996. El consumo de alcohol se asoció fuertemente con el fibrinógeno y concentraciones altas de este en los no bebedores y en los que bebían más de 60 gramos por día, y era mayor para hombres que para mujeres siendo la asociación con el fibrinógeno para los licores y el vino, mientras que cerveza y sidra no lo tenían. Asimismo, introdujeron la variable de que no fumadores y exfumadores tenían unos valores más bajos de fibrinógeno que los fumadores. Se concluye diciendo que si el fibrinógeno está relacionado con la enfermedad cardiovascular, el efecto del consumo moderado de alcohol puede explicarse también desde este parámetro.

#### ***Trabajos de comparación de cerveza frente a vino en su relación a la enfermedad cardiovascular***

Como existen varios trabajos, e incluso en algunos anteriores ya hemos visto comparaciones entre ambas bebidas, vamos a intentar ir en orden cronológico de los trabajos:

- En Cardiology Review en 1998 encontramos un estudio prospectivo de 128934 pacientes hospitalizados por problemas coronarios que se les hizo un estudio

sobre beneficios adicionales del alcohol y les aparecían resultados beneficiosos para consumos moderados pero sin distinguir entre vino y cerveza (Klatsky, Armstrong y Friedman, 1998).

- También de 1998, en el Centro de Investigaciones Enológicas de la Universidad de Montpellier (Carando y cols., 1998) se llega a la conclusión de que los efectos son más beneficiosos para el vino que para la cerveza por los componentes fenólicos que posee el vino y que, según este trabajo, no aparecen en la cerveza.
- El Instituto de Medicina Preventiva del Hospital de la Universidad de Copenhague en el estudio de la ciudad de Copenhague sobre el corazón, realizado con 13329 hombres y mujeres de 45 a 84 años y seguidos durante 16 años, alcanza en sus conclusiones, cuando hace la relación entre los tres tipos de bebida, a que el vino es más beneficioso por los componentes adicionales que tiene en su composición (Truelsen y cols. 1998).
- En el Hospital de San Pablo en Vancouver, nos hablan de que hasta ahora era el vino la bebida de elección desde el punto de vista de protección cardiovascular, pero la falta de efectos adversos hace de la cerveza una elección más barata y útil para estos beneficios, y esto lo demuestra con un estudio 5.033 personas que bebieron vino y 5.033 que bebieron cerveza. Los efectos positivos fueron los mismos y, sin embargo, la cerveza es más barata y fácil de conseguir por lo que se decanta por esta (Innes, 1998).
- Otro estudio realizado en el Departamento de Medicina del Hospital de la Universidad de Harvard compara el tipo de bebida y el riesgo de infarto de miocardio (Gaziano y cols., 1999) con 340 casos y el mismo número de controles, llegando a la conclusión de que el efecto protector es debido a la elevación de las HDL en los bebedores moderados y no saca conclusiones sobre el tipo de bebida, parece que el vino sale algo superior en cuanto a factor protector, pero no significativamente frente a cerveza o licores.
- Sobre cerveza, vino y mortalidad en hombres de mediana edad en el este de Francia hay un trabajo ( Renaud, Gueguen, Siest, Salamon, 1999) del Instituto de la Salud de Burdeos en que tras un estudio prospectivo llegan a la conclusión de que el moderado consumo de alcohol lleva asociado una más baja mortalidad cardiovascular, y que el consumo también moderado de cerveza y vino reduce el riesgo cardiovascular.

### *Trabajos sobre homocisteína, alcohol y enfermedad cardiovascular*

- De los dos estudios que tenemos ,el más antiguo habla de la enfermedad cardiovascular y la homocisteína en una cohorte, realizado en el Departamento de Patología Química de la Universidad de Pretoria (Ubbink y cols., 1998) que nos habla de la asociación entre elevadas cantidades de homocisteína circulante asociadas a una prevalencia alta de enfermedad cardiovascular. Utilizando una cohorte de 2290 hombres entre 50 y 64 años, en un seguimiento de 5 años, 56 tuvieron un infarto fatal, 77 un infarto no fatal y 21 tuvieron signos de haber sufrido infarto sin síntomas. En todos ellos las cantidades de homocisteína eran mayores que en los que no habían tenido nada. Después de buscar diferencias en edad, clase social, tipo de vida, alimentación, etc. se llegó a la conclusión, desde el punto de vista del alcohol, que al ser la cerveza la bebida preferida en la zona de la cohorte, la ingesta moderada de ésta, por su contenido en ácido fólico era un factor de reducción de la homocisteína sérica.
- Otro trabajo nos habla del efecto del consumo de vino tinto, licores y cerveza sobre la homocisteína sérica, esta publicado en Lancet (Gaag y cols., 2000) y nos dice que después de un moderado consumo de vino tinto y de licores se incrementa la homocisteína sérica, pero no así después de un moderado consumo de cerveza. También la vitamina B6 parece prevenir el riesgo inducido por el alcohol con respecto a la homocisteína sérica.

### *Trabajos sobre antioxidantes, alcohol y enfermedad cardiovascular*

- Hay dos trabajos del mismo grupo en el Journal of Nutrition Biochemistry que son experimentales y nos hablan uno de la influencia de la materia seca de diferentes bebidas alcohólicas sobre lípidos, proteínas y actividad antioxidante en el suero de ratas (Gorinstein y cols., 1998). El trabajo esta hecho con 60 ratas Wistar divididas en tres grupos experimentales y uno control. Los resultados que aparecen son que la materia seca de vino y cerveza son las más efectivas, ejercen efectos antioxidantes de beneficio lipídico, reduciendo el colesterol total, los triglicéridos y los peróxidos lipídicos y elevando las HDL.
- El otro, publicado en la misma revista unos meses después, es una continuación del anterior pero aquí se les dio a las ratas vino y cerveza en forma natural, y resultó que no había diferencias significativas entre estos y la ingesta



en forma liofilizada que habíamos visto en el trabajo anterior, por lo que en la materia seca es donde aparecen en ambos casos los polifenoles que tienen esta acción tan importante en ambos casos (Gorinstein y cols., 1998)

- Un trabajo del Centro de Investigación en Antioxidantes de la Escuela de Ciencias Biomédicas Guy de Londres analiza los antioxidantes de cebolla, tomate, berenjenas y manzanas y la actividad posible que pueden tener (Paganga y cols. 1999) así como la actividad y contenido de algunas bebidas alcohólicas y hace una comparación: la actividad antioxidante de un vaso de vino tinto (150 ml) es la misma que la de 12 vasos de vino blanco, la de dos tazas de té, la de 4 manzanas, la de 5 porciones de cebolla, la de 5,5 porciones de berenjena, la de 3,5 vasos (de 500 ml) de cerveza, la de 7 vasos de zumo de naranja o la de 20 vasos de zumo de manzana.
- El Departamento de Medicina del Hospital Real de Perth en la Universidad del Oeste de Australia habla de alcohol, radicales libres y antioxidantes (Puddey y cols. 1998) Trata la teoría de que los compuestos polifenólicos ejercen de agentes quelantes de los radicales libres con lo que la formación de LDL-colesterol es menor y puesto que en las bebidas alcohólicas existen estos compuestos su poder antiaterogénico parece más que probable, aunque se necesitan más pruebas.
- El Instituto de Patología Médica de la Universidad Católica de Roma estudia como afecta la cerveza al stress oxidativo en las ratas (Gasbarrini y cols., 1998) . Se les dio a las ratas tres diferentes dietas isocalóricas durante seis semanas: una conteniendo cerveza, otra con un suplemento de alcohol y otra sin alcohol. Las que habían tomado cerveza tenían un hígado con una gran predisposición en sus lipoproteínas a resistir la oxidación lipídica, mejor que las que no habían tomado y mucho mejor que las que habían tomado alcohol, aunque los niveles de antioxidantes no eran muy distintos en los tres grupos.

## TÉCNICAS ESTADÍSTICAS DE APLICACIÓN A LOS RESULTADOS.CONCLUSIONES.

# 5

El analizar la posibilidad de poder llevar a cabo un meta-análisis relativo al consumo de cerveza y sus efectos sobre la salud humana, implica una nueva selección de las 233 referencias.

Para ello se utilizan los siguientes criterios de selección:

- Trabajos originales originales/revisiones
- Consumo de cerveza y efectos sobre la salud
- En humanos

En este caso se procede a excluir 23 trabajos, que representan casi un 9,8% (tabla 1) debido a que bien versan sobre investigaciones realizadas en animales de experimentación o bien se refirieren a metodología (unidad de bebida estándar)

**Tabla 1.** *Artículos excluidos. Motivos de exclusión*

| Motivos de exclusión                   | Número | %    |
|--|--------|------|
| Investigación animales experimentación | 21     | 9,01 |
| Metodología(unidad de bebida estándar) | 2      | 0,86 |
| Excluidos                              | 23     | 9,87 |

Después de esta selección se incluyen en el estudio 210 referencias de publicaciones. El paso siguiente consiste en solicitar los documentos primarios, es decir los artículos completos relativos a dichas referencias.

Estos artículos se caracterizan por presentar una gran heterogeneidad, y aunque en ellos se abordan problemas de salud y consumo de cerveza, de nuevo es necesario excluir un total de 162 artículos, casi un 77,32%, debido a los siguientes motivos:

- Estudios ecológicos que no permiten desagregar los datos
- Investigaciones que carecen de grupo de control
- "A propósito de un caso"
- Hiponatremias, relación con IMC (Índice de Masa Corporal), déficit de Fe, etc. Investigaciones muy diversas entre si y con objetivos dispares que no permiten extraer conclusiones globales
- Consumo e inmunología
- Relación del consumo cerveza/alcohol con los patrones de comportamiento
- Consumo de diversos tipos de alcohol, pero no cerveza desagregada

### *Revisión sistemática*

Los 48 artículos seleccionados, (22,86%) se estudian más detalladamente y desde el primer momento se pone de manifiesto que existen, atendiendo a la variable dependiente o efecto derivado del consumo de cerveza, dos enfoques dominantes en este tipo de investigaciones, que son, por un lado los procesos tanto cardiovasculares como cerebrovasculares, y por otro lado el cáncer.

Un problema adicional surge cuando, después de realizar numerosas reclamaciones no conseguimos que nos envíen 24 artículos (mayoritariamente relativos a cáncer y algunos a cardiovasculares) por lo que nos vemos obligados a continuar sólo con los 24 artículos con los que contamos en este momento.

La Tabla 2 muestra la distribución de los 24 artículos analizados y se puede observar que prácticamente el 80% eran datos originales y de ellos el mayor porcentaje corresponde a efectos sobre la morbilidad/mortalidad por procesos cardiovasculares (47%), seguido de la relación con diversos procesos tumorales (32%) y finalmente otros efectos (21%).

**Tabla 2.** *Artículos inicialmente seleccionados*

| Motivos de exclusión | Número                      | %            |
|----------------------|-----------------------------|--------------|
| <b>19</b>            | <b>Artículos Originales</b> | <b>79,16</b> |
| 9                    | ECV                         | 47,4         |
| 6                    | Cáncer                      | 31,6         |
| 4                    | Otros                       | 21,6         |
| <b>5</b>             | <b>Revisiones</b>           | <b>20,83</b> |
| 3                    | ECV                         | 60           |
| 1                    | Cáncer                      | 20           |
| 1                    | Estrógenos                  | 20           |

El 21% que hemos incluido en el apartado de otros corresponde a 4 artículos originales que analizan el efecto de la cerveza sobre el riesgo de maculopatía,

el riesgo de fractura de cadera, los riesgos derivados del consumo de alcohol en general y la cerveza en particular y un estudio transversal que analiza la relación con la salud subjetiva respectivamente.

En cuanto a la revisiones tan sólo una de ellas no tenía relación con los enfoque dominantes antes mencionados, ya que aborda el efecto del consumo moderado de alcohol y los niveles de estrógenos.

### ***Revisión sistemática y cuantitativa***

A la vista de lo mencionado se decide continuar desde dos perspectivas que tienen como objetivo común realizar "a priori" una revisión sistemática y cuantitativa de los efectos del consumo de cerveza:

- I. Sobre morbilidad/mortalidad por ECV
- II. Sobre morbilidad/mortalidad por Cáncer

A continuación se exponen los resultados referidos a estas dos revisiones.

## **I. CONSUMO DE CERVEZA Y MORBI/MORTALIDAD EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (E.C.V.)**

### **Artículos**

- 1 Mennen Li, Balkau B, Vol S, Cacés E, Eschwége E (DESIR study group) *Fibrinogen A possible link between alcohol consumption and cardiovascular disease? Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 887-892
- 2 Truelsen T, Gronbaek M, Schonohr P, Boysen G. *Intake of beer, wine and spirits and risk of stroke . The Copenhagen city heart study. Stroke.* 1998; 29:2467-2472
- 3 Wannamethee SG, Shaper AG. *Type of alcoholic drink and risk of major coronary heart disease events and all-cause mortality. Am J Public Health.* 1999; 89: 685-690
- 4 Gaziano JM, Hennekens CH, Godfried SL, Sesso HD, Glynn RJ, Breslow JL, Buring JE. *Type of alcoholics beverage and risk of myocardial infarction. Am J Cardiol .*1999; 83: 52-57
- 5 Hoffmeister H, Schelp FP, Mensink GBM, Dietz E, Böhning. *The reallationship bet-*

ween alcohol consumption, health indicators and mortality in the German population. *Intern J Epidemiol.* 1999;28:1066-1072

- 6 Bobak M, Skodova Z, Marmot M. Effect of beer drinking on risk of myocardial infarction: population based case-control study. *BMJ.* 2000;320:1378-9
- 7 Gronback M, Deis a, Sorensen TIA, Becker U, Schnohr P, Jensen G, Mortality associated with moderate intakes of wine, beer or spirits. *BMJ* 1995;310:1165-1169
- 8 Renaud SC, Gueguen R, Siest G, Salamon R. Wine, beer, and mortality in middle-aged men from eastern France. *Arch Intern Med* 1999;159:1865-70
- 9 Gronbaek M, Tjonneland A, Johansen D, Stripp C, Overvad K. Type of alcohol and drinking pattern in 56.970 Danish men and women. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54: 174-76

- Mennen Li, Balkau B, Vol S, Cacés E, Eschwége E (DESIR study group) Fibrinogen A possible link between alcohol consumption and cardiovascular disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 887-892

Es un estudio transversal, de 5214 personas entre 30 y 64 años que acuden voluntariamente para realizarse un chequeo. El trabajo se incluye en el estudio DESIR (Datos para un estudio epidemiológico en el síndrome de resistencia insulínica)

De los 5214 encuestados hay datos de 2499 mujeres y 2468 hombres. El cuestionario incluye consumos de alcohol y de tabaco. La variable dependiente son las cifras de fibrinógeno, dando valores positivos en los bebedores de vino frente a estas cifras y no en los bebedores de cerveza y sidra.

De todas formas no se pueden desglosar dichos valores y es una variable dependiente que no se ajusta al resto de las variables. La conclusión es que el alcohol tiene efecto protector debido a que las cifras de fibrinógeno son menores en los sujetos que realizan un consumo moderado de alcohol.

- Truelsen T, Gronbaek M, Schonohr P, Boysen G. Intake of beer, beer, wine and spirits and risk of stroke . The Copenhagen city heart study. *Stroke.* 1998; 29:2467-2472

Es una cohorte de 19698 personas, con una tasa de respuesta de 73,6% luego nos quedan 13329, todos ellos entre 45 y 84 años. Se da el consumo de alco-

hol en botellas y se estudian las frecuencias.

Aparecen 833 apoplejías, y sabiendo que el 35,4% no beben cerveza se sacan los datos que se ven en la tabla

|                  | Apoplejía    | No apoplejía    |             |
|------------------|--------------|-----------------|-------------|
| Beben Cerveza    | 547          | 8063            | <b>8610</b> |
| No beben cerveza | 286          | 4432            | <b>4718</b> |
| <b>Totales</b>   | <b>833,-</b> | <b>12.495,-</b> |             |

El riesgo calculado por nosotros ( $OR = 1,05(0,91-1,22)$   $x^2 = 0,39$ ) no alcanza la significación estadística ni epidemiológica

■ Wannamethee SG, Shaper AG. Type of alcoholic drink and risk of major coronary heart disease events and all-cause mortality. Am J Public Health. 1999; 89: 685-690

Aparece una cohorte de 7.735 varones, entre 40-59 años, aunque nos queda realmente una cohorte de 7.272 puesto que el 2% no iban a contestar o a seguir el estudio.

Que solo beban cerveza aparece un número de 4101, sobre los que se da la frecuencia y las botellas.

|                  | ECV        | No ECV      |             |
|------------------|------------|-------------|-------------|
| Beben Cerveza    | 497        | 3604        | <b>4101</b> |
| No beben cerveza | 404        | 2355        | <b>2759</b> |
| <b>Totales</b>   | <b>901</b> | <b>5959</b> | <b>6860</b> |

$OR = 0,80(0,70-0,93)$   $x^2 = 9,21$  Según este riesgo que hemos calculado, los bebedores de cerveza tienen 0,8 veces menos probabilidades de eventos cardiovasculares mayores.

También hace mención a los posibles malos datos originados por los consumidores de otros tipos de alcohol y afirman que su exclusión no varía el resultado final.

- Gaziano JM, Hennekens CH, Godfried SL, Sesso HD, Glynn RJ, Breslow JL, Buring JE. Type of alcoholic beverage and risk of myocardial infarction. *Am J Cardiol* .1999; 83: 52-570

Es un estudio de casos/controles realizado en Boston en los años 82-83. Son personas de ambos sexos sin historia previa de infarto de miocardio y que han comenzado los síntomas en las 24 horas previas a su admisión. Son un total de 340 casos, a los que se les realiza una entrevista en casa y se agrupan por sexo y edad.

La entrevista es a través del cuestionario FFQ (Cuestionario de frecuencia alimentaria) que es semicuantitativo. Para los casos son consumos en el año antes de enfermar y para los controles en el año anterior a la entrevista. Se considera una bebida alcohólica como una unidad de 13,2 gramos de alcohol.

No podemos sacar datos, pero para los bebedores regulares de cerveza da un Rr de 0,55 (0,31-0,97) es decir que el consumo moderado y regular de cerveza es un factor de protección.

- Hoffmeister H, Schelp FP, Mensink GBM, Dietz E, Böhning. The relationship between alcohol consumption, health indicators and mortality in the German population. *Intern J Epidemiol*. 1999;28:1066-1072

Es un estudio de cohorte con un cuestionario de autocumplimiento realizado para 15.400 alemanes de toda la población alemana y muestras específicas de la región de Berlin-Spandau, 2.370 en total, con edades comprendidas entre los 25 y los 69 años.

No se pueden sacar los valores correspondientes puesto que no tenemos los datos para los bebedores de cerveza.

- Bobak M, Skodova Z, Marmot M. Effect of beer drinking on risk of myocardial infarction: population based case-control study. *BMJ*. 2000;320:1378-9

Está situado dentro del estudio MONICA y se trata de un trabajo de casos/controles realizado sólo en varones de 25 a 64 años, después del primer infarto. Los controles son muestras estratificadas y aleatorias, Se da en el trabajo la frecuencia y consumo de botellas por día.

|                  | IM         | No IM      |            |
|------------------|------------|------------|------------|
| Beben Cerveza    | 169        | 670        | <b>839</b> |
| No beben cerveza | 30         | 63         | <b>93</b>  |
| <b>Total</b>     | <b>199</b> | <b>733</b> | <b>932</b> |

El riesgo calculado por nosotros (OR = 0,53 (0,3261-0,8769)  $\chi^2 = 9,21$ ) indica que los sujetos que beben cerveza sufren infarto 0,5 veces menos que los que no la consumen.

■ Gronback M, Deis a, Sorensen TIA, Becker U, Schnohr P, Jensen G, Mortality associated with moderate intakes of wine, beer or spirits. BMJ 1995;310:1165-1169

Hay que realizar una estimación con respecto al número 2, aunque no se utiliza la misma variable dependiente, pero sí es la misma población, por lo tanto ya que al hacerlo estaríamos duplicando datos. Recordemos que es una cohorte danesa

|                  | RIPECV y EC | No RIP ECV y EC |              |
|------------------|-------------|-----------------|--------------|
| Beben Cerveza    | 727         | 7833            | <b>8560</b>  |
| No beben cerveza | 392         | 4333            | <b>4725</b>  |
| <b>Total</b>     | <b>1119</b> | <b>12166</b>    | <b>13285</b> |

OR = 1,03 (0,90-1-17)  $\chi^2 = 0,15$ , al igual que sucedía en el caso antes citado, ya que es la misma población aunque en este caso se habla de mortalidad por lo que el riesgo calculado no permite rechazar la hipótesis nula.

■ Renaud SC, Gueguen R, Siest G, Salamon R. Wine, beer, and mortality in middle-aged men from eastern France. Arch Intern Med 1999;159:1865-70

Es una cohorte de varones entre 40 y 60 años. El número es de 36250 y el seguimiento realizado entre 1978-83.

Aparecen 4018 abstemios, 10139 bebedores de cerveza y 22093 bebedores de vino; recordemos que el trabajo está realizado en Francia, en la zona de Nancy por eso las diferencias entre bebidas tan desplazadas hacia el vino.



|                  | ECV y EC   | No ECV y EC  |              |
|------------------|------------|--------------|--------------|
| Beben Cerveza    | 364        | 9775         | <b>10139</b> |
| No beben cerveza | 178        | 3840         | <b>4018</b>  |
| <b>Total</b>     | <b>542</b> | <b>13615</b> | <b>14175</b> |

OR= 0,80 (0,67-0,96)  $\chi^2= 5.51$

Como en los estudios anteriores, al calcular el OR se pone de manifiesto el carácter de factor preventivo de la cerveza.

■ Gronbaek M, Tjonneland A, Johansen D, Stripp C, Overvad K. Type of alcohol and drinking pattern in 56.970 Danish men and women. Eur J Clin Nutr. 2000; 54: 174-76

Es un estudio transversal realizado con varones y mujeres seleccionados aleatoriamente y las conclusiones que realizan son sobre patrones de consumo, el 71% prefiere vino a cerveza, sin embargo se bebe más cerveza y con más frecuencia entre la población encuestada, así como aparece una preferencia mayor hacia la cerveza en hombres que en mujeres.

## Resultados

En la Tabla 3 se detallan las características de estos nueve artículos en la cual observamos la gran variabilidad de las mismas, desde los años en los que se recogen los datos, la diferencia en cuanto a edad y sexo de los sujetos estudiados, el diseño utilizado y sobre todo las diferencias en cuanto a variables independiente y dependiente.

Dichas LIMITACIONES son las siguientes:

### *Variable dependiente:*

Se contempla:

- Apoplejía (Stroke)
- ECV en un caso Cualquier ECV excepto Apoplejía (3)
- Infarto de miocardio
- Mortalidad por ECV y Coronaria

***Variable independiente:***

Consumo de cerveza, generalmente botellas día, pero los gramos de alcohol varían en los distintos casos, desde 8-10gr hasta 18gr.

***Nivel de referencia:***

Los "no bebedores de cerveza" no son siempre abstemios, pueden consumir otros tipos de alcohol. Esto puede dar lugar a un sesgo de mala clasificación.

***Factores de confusión***

Pueden ser muchos y muy variados, desde consumo de tabaco, enfermedades de base, patrones lipídicos ....

***Diseño del estudio:***

En su gran mayoría son estudios de cohorte. Hay uno de casos y controles. En la Tabla 4 se muestran aquellos estudios de los que se pudo extraer los datos para tratar de calcular un efecto "global".

Es de resaltar que el estudio de Bobak y cols es de casos y controles y el de Gronback de 1995 se refiere a la misma cohorte estudiada por Truelsen en 1998. Tan sólo se incluye el último estudio mencionado ya que se refiere a morbilidad.

A continuación se muestran los resultados obtenidos al analizar la combinación de los datos antes mencionados con el programa META-ANALYST, utilizando el método de efectos fijos de PETO.

**Tabla 3.** Consumo de cerveza y enfermedades cardiovasculares o coronarias

| Nº | Referencia   | Año D       | País       | Diseño      | Descripción Población     | Independiente modalidad alcohol                               | Dependiente "outcome"           | T  | R  | Riesgo                                |
|----|--|-------------|------------|-------------|---------------------------|---|---------------------------------|----|--|---------------------------------------|
| 1  | Menen Li, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999; 887-892        | 94-96       | Francia    | Trans       | 4967 v/m media de edad 47 | Cerveza + sidra (gr/día)                                      | Fibrinógeno                     | No | Consumo Moderado FP  | NS                                    |
| 2  | Truelsen T et al. Stroke. 1998; 29: 2467-2472<br>Biol. 1999; 887-892 | 1976<br>16a | Dinamarca  | Cohorte     | 13329 v/m 47-48           | Botellas día 12 gr alcohol                                    | Apoplejía (stroke)              | Si | OR rondando 1  | 1,05<br>(0,91-1,22)                   |
| 3  | Wannamethee S6 et al. Am J Public health. 1999;89:685-690            | 1976<br>16a | UK         | Cohorte     | 7735 v 45-59 años         | Botellas/día gr/día 8-10 gr alcohol<br>Beb cer vs No beb cerv | ECV<br>excepto apoplejía        | Si | 0,78*<br>(0,63-0,97)<br>Beb. regulares                               | $\chi^2=9,21$<br>0,83<br>(0,73-0,94)  |
| 4  | Gaziano JM et al. Am Public Health. 1999; 83: 52-57                  | 82-83       | USA        | C/C         | 340+340 v/m 76a           | Tragos FFQ<br>13,2 gr alcohol                                 | Infarto Miocardio               | No | 0,55 (0,31-0,97)<br>0,75(0,40-1,40)**                                |                                       |
| 5  | Hoffmeister H et al. Am J Cardiol. 1999; 28:1066-1072                | 81-91       | Alemania   | Cohorte     | V/m 25-69 años            | Vasos cerveza   | Mortalidad                      | No | No desglasa riesgos por tipo de alcohol                              |                                       |
| 6  | Bobak M et al. BMJ. 2000: 320:1378-9                                 | Monica      | Rep. Checa | C/C         | Varones 25-64             | Nº cervezas día 18 gr   | Infarto Miocardio               | Si | 4-9 cerv/sem<br>0,34(0,19-0,61)                                      | $\chi^2=7,32$<br>0,53<br>(0,33-0,889) |
| 7  | Gronbaek M et al. BMJ. 1995; 310:1165-1169                           | 1976<br>16a | Dinamarca  | Cohorte     | 13.285 v/m 30-70 años     | Cervezas día 12 gr alcohol                                    | ECV                             | Si | 3-5/DIA<br>0,72(0,61-0,88)   | NS<br>1,03<br>(0,90-1,17)             |
| 8  | Renaud SC et al Arch Intern Med 1999;159: 1865- 70                   | 78-83       | Francia    | Cohorte     | 36.250 varones 40-60 años | Gr / día  | ECV y EC<br>Ojo se puede cáncer | Si | Ecoronaria*<br>0,58(0,18-0,90)<br>Ecardiovascular<br>0,68(0,50-0,92) | $\chi^2=5,51$<br>0,80<br>(0,90-1,17)  |
| 9  | Gronbaek M et al. Eur J Clin Nutr. 2000; 54: 174-76                  | 93-97       | Dinamarca  | Transversal | 27.151 v 29.819 m         | Cervezas día  | Patrón bebida                   | No |  |                                       |

\* Ajustados • Ajustados por edad y sexo \*\*Ajustados por diversos FR, como diabetes, IMC, Lípidos, etc.  
# 55-98 gr/día de alcohol

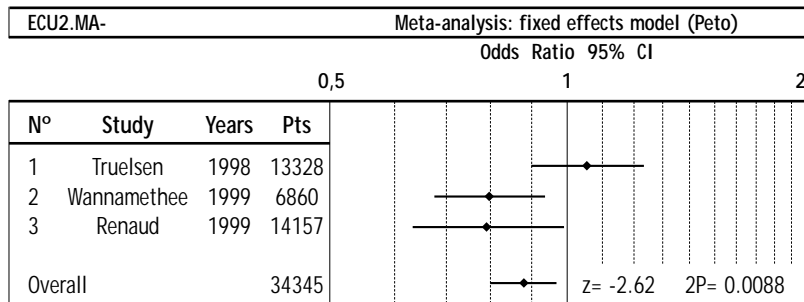
Tabla 4. Consumo de cerveza y enfermedades cardiovasculares o coronarias II

| Nº | Autor                | Año P | Año D       | País       | Diseño  | Beb<br>cerveza/enf | Beb cerveza | No beb<br>cerveza Enf | No beb<br>cerveza | R                                      | Riesgo                                       |
|----|----------------------|-------|-------------|------------|---------|--------------------|-------------|-----------------------|-------------------|--|--|
| 2  | Truelsen T et al.    | 1998  | 1976<br>16a | Dinamarca  | Cohorte | 547                | 8610        | 286                   | 4718              | OR<br>Rondando 1                       | NS<br>1,05<br>(0,91-1,22)                    |
| 3  | Wanamethee Sg et al. | 1999  | 1976<br>16a | UK         | Cohorte | 497                | 4101        | 404                   | 2759              | 0,78*<br>(0,63-0,97)<br>Beb. regulares | X <sup>2</sup> =9,21<br>0,83<br>(0,73-0,94)  |
| 6  | Bobak M et al.       | 2000  | Monica      | Rep. Checa | C/C     | 169                | 839         | 30                    | 93                | 4-9 cer/sem<br>0,34 (0,19-0,61)        | X <sup>2</sup> =7,32<br>0,53<br>(0,33-0,889) |
| 7  | Gronback M et al.    | 1995  | 1976<br>16a | Dinamarca  | Cohorte | 727                | 8560        | 392                   | 93                | 3-5/D/A<br>0,72 (0,61-0,88)            | NS<br>1,03<br>(0,90-1,17)                    |
| 8  | Renaud SC et al.     | 1999  | 78-83       | Francia    | Cohorte | 364                | 10139       | 178                   | 4018              | Sig 55-98<br>g/día                     | X <sup>2</sup> =5,51<br>0,80<br>(0,67-0,96)  |

En primer lugar se realiza el análisis de los tres estudios de Cohorte, y podemos ver que el efecto global obtenido de combinar las poblaciones procedentes de los tres estudios (cohorte de 34.345 sujetos) es un OR de 0,89 (0,81-0,97) que indica que la cohorte de expuestos enferma menos que la de no expuestos, pero la  $\chi^2$  de heterogeneidad es significativa, lo que nos indica que son estudios heterogéneos y que por tanto no se deben combinar. (1. Análisis cohortes). La representación gráfica muestra de forma expresiva el OR global obtenido.

1. Análisis-combinación de estudios de cohorte

| Meta-analysis: fixed effects model (Peto) |             |       |            |       |         |       |                     |            |      |       |
|---|-------------|-------|------------|-------|---------|-------|---------------------|------------|------|-------|
|   |             |       | Experiment |       | Control |       | Odds                | 95% CI     |      |       |
| Nº  | Study       | Years | Obs        | Tot   | Obs     | Tot   | Ratio               | low        | High | z     |
| 1   | Truelsen    | 1998  | 547        | 8610  | 286     | 4718  | 1.05                | 0.91       | 1.22 | 0.66  |
| 2   | Wannamethee | 1999  | 497        | 4101  | 404     | 2759  | 0.80                | 0.69       | 0.92 | -3.03 |
| 3   | Renaud      | 1999  | 364        | 10139 | 178     | 4018  | 0.80                | 0.66       | 0.96 | -2.34 |
| Total Pts                                 |             | 34345 | 1408       | 22850 | 868     | 11495 | 0.89                | 0.81       | 0.97 |       |
|   |             |       |            |       |         |       | Z= -2.6181          | 2P= 0.0088 |      |       |
| Chi-square for heterogeneity = 8.3086     |             |       |            |       |         |       | 2degrees of freedom |            |      |       |

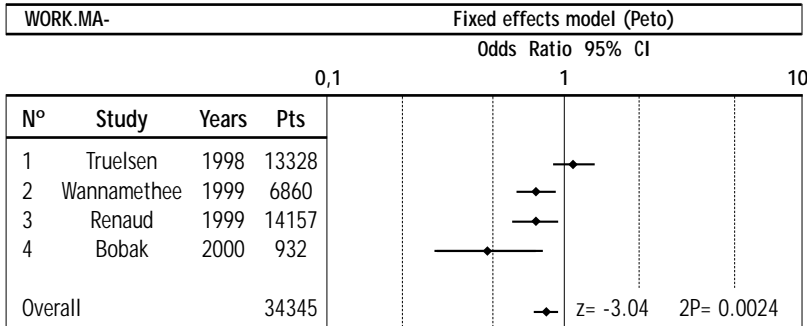


Posteriormente se procedió a analizar los cuatro estudios, los tres de cohortes anteriores y el de casos y controles, en este caso el OR global es muy semejante al obtenido anteriormente 0,87 (0,80-0,95), la  $\chi^2$  de heterogeneidad es significativa también en este caso ya que ahora los grados de libertad son tres puesto que se combinan 4 estudios. (2. Análisis cohortes y casos y controles)

En esta representación gráfica se observa de forma evidente la menor precisión del estudio de casos y controles (sus límites de confianza son más amplios).

2. Análisis-combinación de estudios de cohorte y casos/controles

| Nº                                     | Study       | Years | Fixed effects model (Peto) |       |         |      |       |                     |            |       |  |
|--|-------------|-------|----------------------------|-------|---------|------|-------|---------------------|------------|-------|--|
|  |             |       | Experiment                 |       | Control |      | Odds  | 95% CI              |            | z     |  |
|  |             |       | Obs                        | Tot   | Obs     | Tot  |       | low                 | High       |       |  |
| 1                                      | Truelsen    | 1998  | 547                        | 8610  | 286     | 4718 | 1.05  | 0.91                | 1.22       | 0.66  |  |
| 2                                      | Wannamethee | 1999  | 497                        | 4101  | 404     | 2759 | 0.80  | 0.69                | 0.92       | -3.03 |  |
| 3                                      | Renaud      | 1999  | 364                        | 10139 | 178     | 4018 | 0.80  | 0.66                | 0.96       | -2.34 |  |
| 4                                      | Bobak       | 2000  | 169                        | 839   | 30      | 93   | 0.49  | 0.29                | 0.82       | -2.70 |  |
| Total Pts                              |             |       | 35277                      | 1577  | 23689   | 868  | 11588 | 0.87                | 0.80       | 0.95  |  |
|  |             |       |                            |       |         |      |       | Z= -3.0397          | 2P= 0.0024 |       |  |
| Chi-square for heterogeneity = 13.2330 |             |       |                            |       |         |      |       | 3degrees of freedom |            |       |  |



Revisiones

- 1 Cleophas TJ. Wine, beer and spirits and the risk of myocardial infarction: a systematic review. *Biomed & Pharmacother* .1999;53:417-23
- 2 Svärdsudd K. Moderate alcohol consumption and cardiovascular disease: is there evidence for preventive effect? *Alcohol Clin Exp Res*. 1998; 22:307S-314S
- 3 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. *BMJ*. 1999;319: 1523-28

■ Cleophas TJ. Wine, beer and spirits and the risk of myocardial infarction: a systematic review. *Biomed & Pharmacother* .1999;53:417-23

Está realizada con el *New Eng J Med*, *Lancet*, *BMJ* y *JAMA*. Combina 2 estudios de casos/ controles y 12 de cohortes, concluyendo que de 1 a 4 bebidas por día es beneficioso con todo tipo de alcohol. Como en sus revisiones hay efectos positivos y negativos se basa en la paradoja francesa para reforzar los datos positivos que le aparecen.

■ Svärdsudd K. Moderate alcohol consumption and cardiovascular disease: is there evidence for preventive effect? *Alcohol Clin Exp Res*. 1998; 22:307S-314S

Se ha hecho una búsqueda sobre la relación alcohol/enfermedad cardiovascular entre 1985-1996, encontrándose en Medline 1000 artículos. Se toman los siguientes criterios:

- 1 Se estudian resultados originales/ revisiones sobre consumo moderado de alcohol y mortalidad cardiovascular.
- 2 Se estudian los posibles mecanismos de acción y sus efectos.
- 3 Se dan recomendaciones sobre el consumo de alcohol y las bases para tales recomendaciones.

Así, quedan para revisar de los 1.000 artículos un total de 100. La revisión realizada sobre casos/controles y estudios transversales nos dan aparentemente menor riesgo para los bebedores de vino que para los de cerveza.

La revisión para las cohortes no tienen datos concluyentes en general. De cualquier forma, en los estudios sobre cerveza, salvo en dos de ellos, siempre aparecen valores de OR por debajo de 1.

■ 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. *BMJ*. 1999;319: 1523-28

Se marcan como objetivo relacionar de una manera cuantitativa la asociación entre el consumo moderado de alcohol y los marcadores biológicos que nos indican el riesgo de enfermedad coronaria.

Se realiza un meta-análisis de los resultados experimentales, y concluye diciendo que el consumo moderado de alcohol induce a cambios en factores lipídicos y hemostáticos.

## II. CONSUMO DE CERVEZA Y CÁNCER

### Artículos

- 1 Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Tonnesen H, Jensen G, Sorensen TIA. *Population based cohort study of the association between alcohol intake and cancer of the upper digestive tract. BMJ. 1998;317:844-848*
- 2 Woodson K, Albanes D, Tangrea JA, Rautalahti M, Virtamo J, Taylor PR. *Association between alcohol and lung cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study in Finland. Cancer Cause & Control 1999;10:219-226*
- 3 Schuurman AG, Goldbohm RA, van der Brandt PA. *A prospective cohort study on consumption of alcoholic beverages in relation to prostate cancer incidence. (The Netherlands). Cancer Cause & Control 1999;10:597-605*
- 4 Prescott E, Grobaek M, Becker U, Sorensen TIA. *Alcohol intake and risk of lung cancer: type of alcoholic beverage. Am J Epidemiol 1999;149:463-70*
- 5 Zhang Y, Kreger BE, Dorgan JF, Splansky GL, Cuppels LA, Ellison RC. *Alcohol consumption and risk of breast cancer: the Framingham Study. Am J Epidemiol. 1999;149:93-101*
- 6 Pohlbeln H, Jöckel KH, Bolm-Audorff U. *Non-occupational risk factors for cancer of the lower urinary tract in Germany. Eur J Epidemiol. 1999;15:411-419*
- 7 Gronbaek M, Tjonneland A, Johansen D, Stripp C, Overvad K. *Type of alcohol and drinking pattern in 56.970 Danish men and women. Eur J Clin Nutr. 2000; 54: 174-76*

### Revisiones

■ Dennis LK. *Meta-analysis for combining relative risk of alcohol consumption and prostate cancer. The prostate . 2000;42:56-66*

Se han revisado sistemáticamente un total de 8 artículos en los que la variable dependiente es un proceso tumoral.

El diseño de las 8 publicaciones es muy heterogéneo:

- Estudios de cohortes prospectivas
- Estudio de casos y controles anidado
- Estudio de casos y controles equiparado
- Meta-análisis

En la Tabla 5 se han reflejado los datos más relevantes de los diferentes estudios.



Tabla 5. Consumo de cerveza y cancer

| Nº | Referencia   | Año D              | País       | Diseño            | Descripción Población                              | Independiente modalidad alcohol                          | Dependiente "outcome"    | T  | Categoría Alcohol  | RR *  |
|----|--|--------------------|------------|-------------------|--|--|--------------------------|----|--|---|
| 1  | Gronbaek M et al. BMJ 1998; 317: 844-848                   | ?-1994             | Dinamarca  | Cohorte           | 15.117v/13.063m<br>20-98 años                      | Nº Bebidas/semana 1<br>Cerv=12g alcohol                  | Ca Oesofago y<br>Esófago | No | 1-6 Cer/Sem<br>>7 Cerv/sem   | 1,5 (0,9-2,5) NS<br>2,9 (1,8-4,8) FR  |
| 2  | Thwoodson K et al. Cancer cause & Control 1999; 10:219-226 | 1985-88<br>1994    | Finlandia  | Cohorte           | 27.111v fumadores<br>50-69 años                    | gr Etanol/día  | Ca Pulmón                | No | Consumo Si/No  | 1,0 (0,9-1,2)<br>NS   |
| 3  | Schuuman AG et al. Cancer cause & Control 1999; 10:597-605 | 1986-92            | Holanda    | C/C<br>Anidado    | 680 v Ca Prostata<br>1.591 v<br>No Ca Prostata     | gr/día<br>55-69 años                                     | Ca Prostata              | No | Consumo Si/No  | 1,1 (0,8-1,5)<br>NS**   |
| 4  | Prescott E et al. Am J Epidemiol 1999; 149:463-70          | 1964-92            | Dinamarca  | Cohorte           | 15.107v<br>/13.160m<br>> 20 años                   | Nº vasos<br>1 cerveza Danesa normal<br>tiene 12g alcohol | Ca Pulmón                | Si | Varones<br>1-13 Vasos/Sem<br>>13 Vasos/Sem<br>Mujeres<br>1-13 Vasos/Sem<br>>13 Vasos/Sem | 1,09 (0,8-1,4) NS<br>1,36 (1,02-1,8) FR<br>0,91 (0,6-1,3) NS<br>1,49 (0,7-3,1) NS                                       |
| 5  | Zhang Y et al. Am J Epidemiol 1999; 149: 93-101            | 1948-93<br>1971-93 | Framingham | Cohorte           | 2.764 m. 28-62 años<br>2.284 m. 12-60 años         | gr/día   | Ca Mama                  | Si | 0,1-<1 Cer/Sem<br>1-<3 Cer/Sem<br>>3 Cerv/Sem  | 0,9 (0,6-1,3) NS<br>0,7 (0,4-1,3) NS<br>1 (0,7-1,3) NS  |
| 6  | Pohlabeln H et al. Eur J Epidemiol 1999; 15:411-419        | 1989-92            | Alemania   | equiparado<br>C/C | 300 parejas<br>(239v /61m)<br>Edad media 65,5 años | Botellas/día<br>1bot=29g/día alcohol                     | Ca Tracto Ulinario       | Si | Varones<br>1-2 bot/día<br>>3 bot/día<br>Mujeres<br>> 1 bot/día                           | 1,05 (0,7-1,59) NS<br>1,82 (0,79-4,2) NS<br>4,53 (0,3-65,2) NS  |
| 7  | Renaud SC, et al Arch Intern Med 1999; 159:1865-70         | 1978-83<br>a 1995  | Francia    | Cohorte           | 36.250 varones<br>40-60 años                       | gr/día   | Mortalidad por<br>Cáncer | Si | 1-21 gr<br>22-32 gr<br>33-54 gr<br>55-98 gr<br>99-131 gr<br>>131 gr                      | 0,95 (0,5-1,5) NS<br>1,04 (0,6-1,7) NS<br>1,13 (0,8-1,5) NS<br>1,1 (0,8-1,3) NS<br>1,5 (1,2-1,9) FR<br>2,1 (1,6-2,7) FR |
| 8  | Dennis LK Prostate 2000; 42:56-66                          |                    |            | Meia              | 8 estudios   |  | Ca Prostata              | No | Dicotómica   | 1,15 (0,9-1,46) NS  |

\*Ajustados por distintas variables (edad, tabaco, nivel estudios, sexo...)

\*\*En este estudio a medida que aumenta el consumo de cerveza disminuye el riesgo de cáncer de próstata pero no se puede afirmar puesto que los límites de confianza no son significativos epidemiológicamente.

## Resultados

Pensamos que no se pueden combinar los datos de los posibles estudios referidos por distintas limitaciones:

- 1 La variable dependiente no es la misma en todos:
  - 2 estudian cáncer de próstata (2/8)
  - 2 estudian cáncer de pulmón (2/8)
  - 1 estudia cáncer de mama (1/8)
  - 1 estudia cáncer de tracto digestivo superior (1/8)
  - 1 estudia cáncer de tracto urinario (1/8)
  - 1 estudia globalmente mortalidad por cáncer
- 2 La variable independiente (consumo de alcohol - cerveza) se encuentra estrechamente relacionada con el consumo de tabaco, siendo por tanto una variable a controlar en el análisis, hecho que por otra parte, no se puede realizar en un metanálisis, pues no me desglosan los datos en función de dicho consumo.
- 3 Otro hecho que podría influir en el efecto de la cerveza en la salud es que hasta 1990 la cerveza que se consumía en Europa y EEUU tenía un nivel de 2 a 10 mg/l de nitrosaminas, mientras que actualmente la concentración ha disminuido al 0,4 mg/l.
- 4 Los estudios revisados son heterogéneos en cuanto al grupo de no expuestos al consumo de cerveza, ya que unos estudios consideran tan sólo a los abstemios, mientras que otros combinan abstemios con no bebedores de cerveza pero sí de vino o bebidas espirituosas.

## CONCLUSIONES

### Enfermedad Cardiovascular

De todo lo relativo a los artículos originales, se deduce que:

- 1 **En la mayoría de los estudios el consumo de cerveza actúa como un factor de protección puesto que los expuestos (consumidores) enferman menos que los no expuestos, dicho esto con la máxima cautela por las limitaciones metodológicas antes mencionadas.**
- 2 **A la vista de estos resultados sería muy conveniente determinar los efectos del consumo de cerveza en la población española**

Con respecto a las revisiones:

- 1 **En este caso también los datos apuntan al carácter de factor de protección del consumo de cerveza lo que viene a redundar en la necesidad, apuntada anteriormente, de cuantificar el efecto del consumo moderado de cerveza en la población española.**

- 1 Adang RP, Wensing JW, Stockbrugger RW. Alcohol consumption and alcohol-related liver disease in The Netherlands. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998 ; 225 : 70-4
- 2 Anstie FE. Final experiments on the elimination of alcohol from the body. *Practitioner* 1874 ; 13 : 15-28
- 3 Arai M, Nara K, Awazu N. Wernicke's encephalopathy developed several years after total gastrectomy. Report of 2 cases. *Rinsho Shinkeigaku* 1997 ; 37(11) : 1027-9
- 4 Aranceta J; Pérez C; Amela C; García R. Encuesta de nutrición de la Comunidad de Madrid. Madrid: Comunidad Autónoma, Consejería de Salud; 1994 (Documentos técnicos de salud pública; 18)
- 5 Aranceta, J; Pérez, C; Gondra, J. Fat and alcohol intake in the basque country. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47 (sup 1) S66 - S70
- 6 Armstrong RW, Imrey PB, Lye MS, Armstrong MJ, Yu MC, Sani S. Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese : salted fish and other dietary exposures. *Int J Cancer* 1998 ; 77(2) : 228-35
- 7 Atkin CK. Effects of media alcohol messages on adolescent audiences. *Adolesc Med* 1993 ; 4(3) : 527-542
- 8 Attili AF, Scafato E, Marchioli R Marfisi RM, Festi D. Diet and gallstones in Italy : the cross-sectional MICOL results. *Hepatology* 1998 ; 27(6) : 1492-8
- 9 Barceloux DG. Cobalt. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999 ; 37(2) : 201-6
- 10 Bates CJ, Prentice A, Finch S. Gender differences in food and nutrient intakes and status indices from the National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 years and over. *Eur J Clin Nutr* 1999 ; 53(9) : 694-9
- 11 Begg CB, Berlin JA. Publication bias and dissemination of clinical research. *J Natl Cancer Inst* 1989 ; 81(2) : 107-115
- 12 Begg CB. A measure to aid in the interpretation of published clinical trials. *Stat Med* 1985 ; 4 : 1-9
- 13 Bendtsen P, Jones AW, Helander A. Urinary excretion of methanol and 5-hydroxytryptophol as biochemical markers of recent drinking in the hangover state. *Alcohol Alcohol* 1998 ; 33(4) : 431-8
- 14 Bendtsen P, Jones AW. Impact of water-induced diuresis on excretion profiles of ethanol, urinary creatinine, and urinary osmolality. *J Anal Toxicol* 1999 ; (23)7 : 565-9
- 15 Bobak M, Skodova Z, Marmot M. Effect of beer drinking on risk of myocardial infraction: population based case/control study. *BMJ* 2000; 320:1378-9
- 16 Bode C, Bode JC, Erhardt JG, French BA, French SW. Effect of the type of beverage and meat consumed by alcoholics with alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1998 ; 22(8) : 1803-5
- 17 Bolin TD, Stanton RA. Flatus emission patterns and fibre intake. *Eur J Surg Suppl* 1998 ; 582 : 115-8
- 18 Bonadonna P, Crivellaro M, Dama A, Senna GE, Mistrello G, Passalacqua G. Beer-induced anaphylaxis due to barley sensitization : two case reports. *J Investig Allergol Clin Immunol*; 1999 9(4): 268-70
- 19 Bopp M, Gmel G. Alcohol consumption and gender in the 20th century: the case of Switzerland. *Soz Praventivmed* 1999 ; 44(5) : 211-21
- 20 Borghi L, Meschi T, Schianchi T, Briganti A, Guerra A, Allegri F, et al. Urine volume: stone risk factor and preventive measure. *Nephron* 1999 ; 81 Suppl 1 : 31-7
- 21 Bourne L, Paganga G, Baxter D, Hughes P, Rice-Evans C. Absorption of ferulic acid from low-alcohol beer. *Free radic Res* 2000 ; 32(3) : 273-280
- 22 Bredahl L. Consumers cognitions with regard to genetically modified foods. Results Of a qualitative study in four countries. *Appetite* 1999 ; 33(3) : 343-60
- 23 Breen MH, Dang QT, Jaing JT, Boyd GN. The effect of a'one for the road' drink of hard liquor, beer or wine on peak breath alcohol concentration in a social drinking environment with food consumption. *Med Sci Law* 1998 ; 38(1) : 62-9
- 24 Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Adler G. Inverse graded relation between alcohol consumption and active infection with *Helicobacter pylori*. *Am J Epidemiol* 1999 ; 149(6) : 571-6
- 25 Brown AS, James OF. Omeprazole, ranitidine, and cimetidine have no effect on peak blood ethanol concentrations, first pass metabolism or area under the time-ethanol curve under 'real-life' drinking conditions. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 ; 12(2) : 141-5
- 26 Burke V, Puddey IB, Rakić V, Swanson NR, Dimmitt SB, Beilin LJ, et al. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of change in alcohol intake in men drinking 20 to 60 g of alcohol per day. *Alcohol Clin Exp Res* 1998 ; 22(9) : 1973-80
- 27 Camean A, López-Artiguez M, Rocal I, Herce-Pagliai C, Menéndez M, Repetto M. Determination of cobalt, manganese, and alcohol content in beers. *J Food Prot* 1998 ; 61(1) : 129-31

- 28 Carando S, Teissedre PL, Leger C, Cabanis JC. Wine, beer and spirits consumption and cardiovascular diseases. *Sci Alints* 1998 ; 18(2) : 115-27
- 29 Carpenter CL, Morgenstern H, London SJ. Alcoholic beverage consumption and lung cancer risk among residents of Los Angeles County. *J Nutr* 1998 ; 128(4) : 694-700
- 30 Carter JA, McNair LD, Corbin WR, Black DH. Effects of priming positive and negative outcomes on drinking responses. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998 ; 6(4) : 399-405
- 31 Casswell S, Zhang JF. Impact of liking for advertising and brand allegiance on drinking and alcohol-related aggression: a longitudinal study. *Addiction* 1998 ; 93(8) : 1209-17
- 32 Chafetz ME. Alcohol and mortality en ?Alcohol and health? 79-95. *Dhew Publication (ADM)* 1974 ; 75 : 212
- 33 Chalmers TC, Celano P, Sacks HC, et al. Bias in treatment in controlled clinical triad. *New Engl J Med* 1983 ; 309 : 1358-1361
- 34 Chalmers TC, Smith H, Blackburn B, et al. A method for assessing the quality of randomized control trial. *Control Clin Trials* 1981 ; 2 : 31-49
- 35 Chan SS, Sacks HS, Chalmers TC. The epidemiology, of unpublished randomized control trials. *Clin Res* 1982 ; 30 : 234?
- 36 Chou SP, Grant BF, Dawson DA. Alcoholic beverage preference and risks of alcohol-related medical consequences: a preliminary report from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *Alcohol Clin Exp Res* 1998 ; 22(7) : 1450-5
- 37 Cleophas TJ. Wine, beer and spirits and the risk of myocardial infarction : a systematic review. *Biomed Pharmacother* 1999 ; 53(9) : 417-423
- 38 *Clin Immunol* 1999 ; 9(4) : 268-70
- 39 Coenders, A. *Química culinaria*. Zaragoza: Acribia; 1996
- 40 Colin S. The naturally occurring furanones: formation and function from pheromone to food. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1999; 74(3): 259-76
- 41 Comunidad de Madrid. *Boletín epidemiológico de la C.A.M.* 1998 ; 5 (16)
- 42 Comunidad de Madrid. *Boletín epidemiológico de la C.A.M.* 1999; 6 (2)
- 43 Corcoran KJ, Segrist DJ. Fear of negative evaluation and gender interact to predict alcoholic beverage preference. *Addict Behav* 1998 ; 23(4) : 509-15
- 44 Corzo Alvarez G, Uribarri Delgado T. Eye damage and lighting among workers in the beer industry. *Invest Clin* 1997 ; 38(3) : 113-26
- 45 Creppy EE, Baudrimont I, Anne-Marie. How aspartame prevents the toxicity of ochratoxin A. *J Toxicol Sci* 1998 ; 23 Suppl 2 : 165-72
- 46 Croxford J, Viljoen D. Alcohol consumption by pregnant women in the Western Cape. *S Afr Med J* 1999 ; 89(9) : 962-5
- 47 Curioni a, Santucci B, Cristaudo A, Canistraci C, Pietravalle M, Simonato B, et al. Urticaria from beer: an immediate hypersensitivity reaction due to a 10-Kda protein derived from barley. *Clin Exp Allergy* 1999 ; 29(3) : 407-13
- 48 Da Costa CM, Fontecilla J. Fuentes de información en ciencias de la salud. En: Arias J y cols. *Cirugía hepática experimental*. Kromos, Zaragoza 1993 : 205-220
- 49 Dahl G, Thakker KD. How can primary health care influence patients' alcohol drinking habits. "Simple intervention" results in a new therapeutic perspective. *Lakartidningen* 1998 ; 95(43) : 4726-30
- 50 Dallongeville J, Marecaux N, Ducimetiere P, Ferrières J, Arveiler D, Bingham A, et al. Influence of alcohol consumption and various beverages on waist girth and waist-to-hip ratio in a sample of French men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998 ; 22(12) : 1178-83
- 51 Dammer R, Neiderdellmann H, Friesenecker J, Fleischmann H, Herrmann J, Kreft M. Withdrawal therapy of patients with alcoholism and nicotine dependence with carcinomas in the area of the head and neck. Luxury or necessity?. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1998 ; 2(2) : 78-84
- 52 Davidson D, Palfai T, Bird C, Swift R. Effects of naltrexone on alcohol self-administration in heavy drinkers. *Alcohol clin Exp Res* 1999 ; 23(2) : 195-203
- 53 Dawson DA. Drinking patterns among individuals with and without DSM-IV alcohol use disorders. *J Stud Alcohol* 2000 ; 61(1) : 111-20
- 54 Dawson DA. Volume of ethanol consumption : effects of different approaches to measurement. *J Stud Alcohol* 1998 ; 59(2) : 191-7
- 55 Rufino P de, Muñoz P, Gómez E. Frequency of food intake by adolescent schoolchildren in Cantabria, Spain. Comparison with the consensus document: Food Guidelines for the Spanish population. *Gac Sanit* 1999 ; 13(6) : 449-455
- 56 De Stefani E, Boffetta P, Carzoglio J, Mendilaharsu S, Deneo-Pellegrini H. Tobacco smoking and alcohol drinking as risk factors for stomach cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control* 1998 ; 9(3) : 321-9
- 57 De Stefani E, Fierro L, Barrios E, Ronco A. Tobacco, alcohol, diet and risk of non-Hodgkin's lymphoma : a case-control study in Uruguay. *Leuk Res* 1998 ; 22(5) : 445-52

- 58 DeCaprio AF. The toxicology of hydroquinone--relevance to occupational and environmental exposure. *Crit Rev Toxicol* 1999 ; 29(3) : 283-330
- 59 Deev A, Shestov D, Abernathy J, Kapustina A, Muhina N, Irving S. Association of alcohol consumption to mortality in middle-aged U.S. and Russian men and women. *Ann Epidemiol* 1998 ; 8(3) : 147-53
- 60 Dejin-Karissón E, Hanson BS, Ostergren PO. Psychosocial resources and persistent alcohol consumption in early pregnancy-a population study of women in their first pregnancy in Sweden. *Scand J Soc Med* 1997 ; 25(4) : 280-8
- 61 Dennis LK. Meta-analysis for combining relative risks of alcohol consumption and prostate cancer. *Prostate* 2000 ; 42(1) : 56-66
- 62 Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA* 1990 ; 263 : 1385-1389
- 63 Dickersin Y, Hewitt P, Mutch L, et al. Perusing the literature: comparison of MEDLINE searching with a perinatal trials data-base. *Control Clin Trials* 1985 ; 6 : 306-317
- 64 DiMartin AF, Rao KN. Elevated blood ethanol levels caused by 'non-alcoholic' beer. *J Clin Forensic Med* 1999 ; 6(2) : 106-8
- 65 Dimmitt SB, Rakic V, Puddey IB, Baker R, Oostryck R, Adams MJ et al. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998 ; 9(1) : 39-45
- 66 Dominguez V, Astasio P, Ortega P, García JA, Calle ME, Bascones A. Meta-análisis como herramienta de investigación. Una aproximación a la investigación periodontal. *Avances en Periodoncia* 1990 , 21(1) : 23-32
- 67 Dunn ME, Yniguez RM. Experimental demonstration of the influence of alcohol advertising on the activation of alcohol expectancies in memory among fourth-and fifth-grade children. *Exp Clin Psychopharmacol* 1999 ; 7(4) : 473-83
- 68 Eide AH, Butau T, Acuda SW. Use of alcohol and tobacco among secondary school teachers in Zimbabwe. *Cent Afr J Med* 1999 ; 45(3) : 60-64
- 69 Einarson TR, McGhan WF, JBootman JL, Sabers D. Meta-analysis: quantitative integration of independent research results. *Am J Hosp Pharm* 1985 ; 42 : 1957-1964
- 70 Ekundayo EO, Obuekwe CO. The relationship between sil copper content and copper resistance in yeast of an ultisol in midwester Nigeria. *Plant Foods Hum Nutr* 1999 ; 53(2) : 175-81
- 71 Ely M, Hardy R, Longford NT, Wadsworth ME. Gender differences in the relationship between alcohol consumption and drink problems are largely accounted for by body water. *Alcohol Alcohol* 1999 ; 34(6) : 894-902
- 72 Farriol M, Segovia T, Venereo Y, Orta X. Importance of the polyamines: review of the literature. *Nutr Hosp* 1999 ; 14(3) : 101-13
- 73 Favier, J.C.; Ireland-Ripert, J.; Toque, C.; Feinberg, M. *Repertoire general des aliments 2<sup>e</sup> edition*. Paris: INRA Editions; 1995
- 74 Fernández-Ballart JD, Vobecky J, Martí-Henneberg C. Meta-análisis: síntesis o integración de los resultados de estudios independientes de medicina. *Med Clin (Barc)* 1991 ; 96 : 382-387
- 75 Ferraroni M, Decarli A, Franceschi S, La Vecchia C. Alcohol consumption and risk of breast cancer: a multicentre Italian case-control study. *Eur J Cancer* 1998 ; 34(9) : 1403-9
- 76 Feunekes Gi, van Veer P, van Staveren WA, Kok FJ. Alcohol intake assessment: the sober facts. *Am J Epidemiol* 1999 ; 150(1) : 105-12
- 77 Figueredo E, Quirce S, del Amo A, Cuesta J, Arrieta I, Lahoz C, et al. Beer-induced anaphylaxis: identification of allergens. *Allergy* 1999 ; 54(6) : 630-4
- 78 Freng A, Daae LN, Engeland A, Norum KR, Sander J, Solvoll K et al. Malignant epithelial tumours in the upper digestive tract : a dietary and socio-medical case-control and survival study. *Eur J Clin Nutr* 1998 ; 52(4) : 271-8
- 79 Fretcher LA, Toomey TL, Wagenaar AC, Short B, Willenbring ML. Alcohol home delivery services: a source of alcohol for underage drinkers. *J Stud Alcohol* 2000 ; 61(1) : 81-4
- 80 Fuentes-Almendras M, Mora-Ripoli R, Dijk A, Dominguez-García A, Salleras-Sanmarti L. Alcohol consumption among high school students in Barcelona. Spain. *J Stud Alcohol* 1999 ; 60(2) : 228-33
- 81 Fynan TM. *Epiemiologic study of esophageal/gastric adenocarcinoma*. Fedrip Database National Technical Information Service (NTIS) 1999
- 82 Gaag MS van der, Toi A van, Scheek LM, James RW, Urgert R, Schaaisma G et al. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity ; a diet-controlled, randomised intervention study in middle-age men. *Atherosclerosis* 1999 ; 147(2) : 405-410
- 83 Gaag MS, van der, Ubbink JB, Sillanaupee P, Nikkari S, Hendriks HF. Effect of consumption of red wine, spirits, and beer on serum homocysteine. *Lancet* 2000 ; 355(9214) : 1522
- 84 Gallate JE, McGregor IS. The motivation for beer in rats: effects of ritanserin, naloxone and SR 141716. *Psychopharmacology (Berl)* 1999 ; 142(3) : 302-8

- 85 Gallate JE, Saharov T, Mallet PE, McGregor IS. Increased motivation for beer in rats following administration of a cannabinoid CB1 receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1999 ; 370(3) : 233-40
- 86 Gangaizdo IT, Moyo VM, Saungweme T, Khumalo H, Charakupa RM, Gomo ZA, et al. Iron overload in urban Africans in the 1990s. *Gut* 1999 ; 45(2) : 278-83
- 87 Gasbarini A, Addolorato G, Simoncini M, Gasbarrini G, Fantozzi P, Mancini F et al. Beer affects oxidative stress due to ethanol in rats. *Dig Dis Sci* 1998 ; 43(6) : 1332-8
- 88 Gascón Jiménez FJ, Jurado Porcel A, Lora Cerezo N, Navarro Gochicoa B, Gascón Jiménez JA, Romanos Lezcano A. Alcohol consumption and environmental influence among school children. *An Esp Pediatr* 1997 ; 47(1) : 42-5
- 89 Gaziano JM, Hennekens CH, Godfried SL, Sesso HD, Glynn RJ, Breslow JL et al. Type of alcoholic beverage and risk of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999 ; 83(1) : 52-7
- 90 Gentry T. Pharmacokinetics of alcohol absorption and bioavailability. Fedrip Database, National Technical Information Service (NTIS) 1999
- 91 Gerberg ZB, Horwitz RI. Resolving conflicting clinical trials: guidelines for meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1988 ; 41(5) : 503-509
- 92 Ghiselli A, Serafini M. Diet and total plasma antioxidant capacity in humans. *Med Biol Environ* 1998 ; 26(2) : 171-5
- 93 Gignoux M, Launoy G. Recent epidemiologic trends in cancer of the esophagus. *Rev Prat* 1999 ; 49(11) : 1154-8
- 94 Glas GV, Mc?Graw B, Smith ML. Meta-analysis in social sciences. Beverly Hills (Ca). Sage Publications, Inc 1984
- 95 Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educ Res* 1976 ; 5 : 3-8
- 96 Gloria MB, Izquierdo Pulido M. Levels and significance of biogenic amines in Brazilian beers. *J Food Composition and Analysis* 1999 ; 12(2) : 129-136
- 97 Godnic-Cvar J, Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, Kanceljak B, Macan J, et al. Respiratory and immunological findings in brewery workers. *Am J Ind Med* ; 35(1) : 68-75
- 98 Gorinstein S, Zemser M, Weisz M, Halevy S, Martin Belloso O, Trakhtenberg S. The influence of alcohol-containing and alcohol-free beverages on lipid levels and lipid peroxides in serum of rats. *J Nutr Biochem* 1998 ; 9(12) : 682-6
- 99 Gorinstein S, Zemser M, Libman I, Trakhtenberg S, Caspi A. Effect of beer consumption on plasma magnesium : randomized comparison with mineral water. *J R Soc Med* 1998 ; 91(12) : 631-3
- 100 Gorinstein S, Zemser M, Weisz M, Haruenukit R, Trakhtenberg S. The influence of dry matter of different alcoholic beverages on lipids, proteins, and antioxidant activity in serum of rats. *J Nutr Biochem* 1998 ; 9(3) : 131-5
- 101 Grainge MJ, Coupland CA, Clifflie SJ, Chilvers CE, Hosking DJ. Cigarette smoking, alcohol and caffeine consumption, and bone mineral density in postmenopausal women. The Nottingham EPIC Study Group. *Osteoporos Int* 1998 ; 8(4) : 355-63
- 102 Greenfield TK, Midanik LT, Rogers JD. A 10-year national trend study of alcohol consumption, 1984-1995: is the period of declining drinking over?. *Am J Public Health* 2000 ; 90(1) : 47-52
- 103 Gronbaek M. Type of alcohol and mortality from cardiovascular disease. *Food Chem Toxicol* 1999 ; 37(9-10) : 921-4
- 104 Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Tonnesen H, Jensen G, Sorensen TI. Population based cohort of the association between alcohol intake and cancer of the upper digestive tract. *BMJ* 1998 ; 17(7162) : 844-7
- 105 Gronbaek M, Deis A, Sorensen T, Becker U, Schnohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer or spirits. *BMJ* 1995; 310:1165-1169
- 106 Gronbaek M, Mortensen EL, Mygind K, Andersen AT, Becker U, Gluud C, et al. Beer, wine, spirits and subjective health. *J Epidemiol Community Health* 1999 ; 33(11) : 721-4
- 107 Gronbaek M, Tjonneland A, Johansen D, Stripp C, Overvad K. Type of alcohol and drinking pattern in 56, 970 danish men and women. *Eur J Clin Nutr* 2000 ; 54(2) : 174-6
- 108 Gruenewald PJ, Stockwell T, Beel A, Dyskin EV. Beverage sales and drinking and driving: the role of on-premise drinking places. *J Stud Alcohol* 1999 ; 60(1) : 47-53
- 109 Gual A, Martos AR, Lligona A, Llopis JJ. Does the concept of a standard drink apply to viticultural societies?. *Alcohol Alcohol* 1999; 34(2) : 153-60
- 110 Guarna J, Rosenberg H. Influence of dose and beverage type instructions on alcohol outcome expectancies of DUI offenders. *J Stud Alcohol* 2000 ; 61(2): 341-4

- 111 Guinard JX, Souchard A, Picot M, Rogeaux M, Sieffermann JM. Determinants of the thirst-quenching character of beer. *Appetite* 1998; 31(1) : 101-15
- 112 Halasz A, Barath A, Holzapfel M. The biogenic amine content of beer. The effect of barley, malting and brewing on amine concentration. *Zeitschrift fur Lebensmittel Untersuchung und Forschung* 1999 ; 208(5-6) : 418-423
- 113 Hansell S, Raskin White H, Molaparas Vali F. Specific alcoholic beverages and physical and mental health among adolescents. *J Stud Alcohol* 1999; 60(2): 209-18
- 114 Harper CG, Sheedy DL, Lara AI, Garrick TM, Hilton JM, Raisanen J. Prevalence of Wernicke-Korsakoff syndrome in Australia : has thiamine fortification made a difference?. *Med J Aust* 1998 ; 168(11) : 542-5
- 115 Haynes PB, Mckibbin KA, Walker CJ, et al. Computer searching of the medical literature: an evaluation of MEDLINE search systems. *Ann Inter Med* 1985 ; 103 : 812-816
- 116 Hebert JR, Hurlley TG, Ma Y. The effect of dietary exposures on recurrence and mortality in early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998 ;m 51(1) : 17-28
- 117 Henderson MC, Miranda CL, Stevens JF, Deinzer ML, Buhler DR. In vitro inhibition of human P450 enzymes by prenylated flavonoids from hops, *Humulus lupulus*. *Xenobiotica* 2000 ; 30(3) : 235-51
- 118 Hendriks HF, Veenstra J, van Tol A, Groener JE, Schaafsma G. Moderate doses of alcoholic beverages with dinner and postprandial high density lipoprotein composition. *Alcohol Alcohol* 1998 ; 33(4) : 403-10
- 119 Hennekens CH.H, Willet W, Rossner B. Auswirkungen von bier, wein und hochprozentigen spirituosen bei koronaren todesfallen. *JAMA* 1979 ; 242 : 18
- 120 Her M, Rehm J. Alcohol and all-cause mortality in Europe 1982-1990: a pooled cross-section time-series analysis. *Addiction* 1998 ; 93(9) : 1335-40
- 121 Herce-Palgliai C, González G, Cameau AM, Repetto M. Presence and distribution of arsenical species beer. *Food Addit Contam* 1999 ; 16(6) : 267-271
- 122 Hettema ME, Halma C. Beer drinker's hyponatraemia: a case report. *Neth J Med* 1999 ; 54(3) : 105-7
- 123 Hewitt P, Chalmers TC. Perusing the literature: methods of accesing MEDLINE and related data bases. *Control Clin Trial* 1985b; 6 : 168-177
- 124 Hewitt P, Chalmers TC. Using MEDLINE to perusé the literature. *Control Clin Trial* 1985a ; 6 : 75-83
- 125 Hirvonen T, Pietinen P, Virtanen M, Albanes D, Virtamo J. Nutrient intake and use of beverages and the risk of kidney stones among male smokers. *Am J Epidemiol* 1999 ; 150(2) : 187-94
- 126 Hohler D. Ochratoxin A in food and feed : occurrence, legislation and mode of action. *Z Ernahrungswiss* 1998 ; 37(1) : 2-12
- 127 Holdrup S, Gronbaek M, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M. Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women. Copenhagen centre for prospective population studies. *Am J Epidemiol* 1999 ; 149(11) : 993-1001
- 128 Honma Y, tobe H, Makishima M, Yokoyama A, Okabe-Kado J. Induction of differentiation of myelogenous leukemia cells by humulone, a bitter in the hop. *Leuk Res* 1998 ; 22(7) : 605-10
- 129 Hoofmeister H, Schelp FP, Mensink GB, Dietz E, Bohning D. The relationship between alcohol consumption, health indicators and mortality in the German population. *Int J Epidemiol* 1999 ; 28(6) : 1066-72
- 130 Horwitz RI, Feinstein AR. Methodologic standards and contradictory results in case control research. *Am J Med* 1979 ; 66 : 556-564
- 131 Horwitz RI. Complexity and contradiction in clinical trial research. *Am J Med* 1987 ; 82 : 498-510
- 132 Howland J, Birckmayer J, Hemenway D, Cote J. Did changes in minimum age drinking laws affect adolescent drowning (1970-90)?. *Inj Prev* 1998 ; 4(4) : 288-91
- 133 Hsing AW, McLaughlin JK, Chow WH, Schuman LM, Co Chien HT, Gridley G, et al. Risk factors for colorectal cancer in a prospective study among U.S. white men. *Im J Cancer* 1998 ; 77(4) : 549-53
- 134 Hu J, Little J, Xu T, Zhao X, Guo J, Jia X et al. Risk factors for meningioma in adults : a cse-control study in northeast China. *Imt J Cancer* 1999 ; 83(3) : 299-304
- 135 Hunter JE, Schmidt FL, Jacson GB. Meta-analysis. Cumulating research findings, across studies. Beverly Hills: Sage Publications 1987
- 136 Innes G. Cost-effectiveness of beer versus red wine for the prevention of symptomatic coronary artery disease. *CMAJ* 1998 ; 159(12) : 1463-6
- 137 Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de presupuestos familiares 1990-91. Estudio nacional de nutrición y alimerntación 1991. Madrid: INE; 1991 (T1)

- 138 Ishibashi T, Harada S, Fujii C, Taguchi A, Ishii T. Relationship between ALDH2 genotypes and choice of alcoholic beverages. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi* 1999 ; 34(2) : 117-29
- 139 Jaegtvik T, Schei E. Home-brew and alcohol drinking of adolescents. *Tidsskr Nor Ldegeforen* 1999 ; 119(14) : 2010-4
- 140 Jain MG, Hislop GT, Howe GR, Burch JD, Ghadirian P. Alcohol and other beverage use and prostate cancer risk among Canadian men. *Int J Cancer* 1998 ; 78(6) : 707-11
- 141 Janssens JP, Shapira N, Debeuf P, Michiels L, Putman R, Bruckers L et al. Effects of soft drink and table beer consumption on insulin response in normal teenagers and carbohydrate drink in youngsters. *Eur J Cancer Prev* 1999 ; 8(4) : 289-295
- 142 Jenicek M. *Epidemiologia. La lógica de la Medicina moderna*. Masson, Madrid 1996
- 143 Jenkins JE, Zunguze ST. The relationship of family structure to adolescent drug use, peer affiliation, and perception of peer acceptance of drug use. *Adolescence* 1998 ; 33(132) : 811-22
- 144 Jorgensen K. Survey of pork, poultry, coffee, beer and pulses for ochratoxin A. *Food Addit Contam* 1998 ; 15(5) : 550-4
- 145 Kauhanen J, Kapián GA, Goldberg DE, Salonen R, Salonen JT. Pattern of alcohol drinking and progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 ; 19(12) : 3001-6
- 146 Kechagias S, Jonsson KA, Franzen T, Andersson L, Jones AW. Reliability of breath-alcohol analysis in individuals with gastroesophageal reflux disease. *J Forensic Sci* 1999 ; 44(4) : 814-8
- 147 Keil U, Chambless LE, Doring A, Filipiak B, Stieber J. Beer drinkers have fewer myocardial infarcts. Moderate beer drinking lowers infarct incidence and total mortality. *Fortschr Med* 1998 ; 116(4) : 19-20
- 148 Kelly J, Wassif W, Mitchard J, Gardner WN. Severe hyponatraemia secondary to beer patomania complicated by central pontine myelinolysis. *Int J Clin Pract* 1998 ; 52(8) : 585-7
- 149 Kerkadi A, Barriault C, Tuchweber B, Frohlich AA, Marquardt RR, Bouchard G et al. Dietary cholestyramine reduces ochratoxin A-induced nephrotoxicity in the rat by decreasing plasma levels and enhancing fecal excretion of the toxin. *J Toxicol Environ Health* 1998 ; 53(3) : 231-50
- 150 Kerr WC, Fillmore KM, Marvy P. Beverage-specific alcohol consumption and cirrhosis mortality in a group of English-speaking beer-drinking countries. *Addiction* 2000 ; 95(8) : 339-46
- 151 Kiechi 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
- 152 Kimura S, Hayatsu H, Arimoto-Kobayashi S. Glycine betaine in beer as an antimutagenic substance against 2-chloro-4-methylthiobutanoic acid, the sanma-fish mutagen. *Mutat Res* 1999 ; 439(2) : 267-76
- 153 Kimura T, Iwasaki N, Yokoe JI, Haruta S, Yokoo Y, Ogawara HI et al. Analysis and prediction of absorption profile including hepatic first-pass metabolism of N-methyltyramine. A potent stimulant of gastrin release present in beer, after oral ingestion in rats by gastrointestinal-transit-absorption model. *Drug Metabol Dispos* 2000 ; 28(5) : 577-81
- 154 Kiyohara C, Kono S, Honjo S, Todoroki I, Sakuri Y, Nishiwaki M, et al. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. *Br J Nutr* 1999 ; 82(2) : 125-30
- 155 Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcoholic beverage choice and coronary risk. *Cardiol Rev* 1998 ; 15(4) : 24-27
- 156 Klein J, Karaskov T, Korent G. Fatty acid ethyl esters: a novel biologic marker for heavy in utero ethanol exposure: a case report. *Ther Drug Monit* 1999 ; 21(6) : 644-6
- 157 Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Confounding. In: *Epidemiologic Research Principles and Quantitative Methods*. Van Nostrand Reinhold New York 1982c : 242-165
- 158 Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Information bias. In: *Epidemiologic Research Principles and Quantitative Methods*. Van Nostrand Reinhold New York 1982b : 220-240
- 159 Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Selection bias. In: *Epidemiologic Research Principles and Quantitative Methods*. Van Nostrand Reinhold New York 1982a : 194-218
- 160 Klipstein-Grobusch K, Becker N, Kroke A, Boeing H. Patterns of past alcohol consumption in the EPIC-Germany cohorts. European Investigation into Cancer and Nutrition. *Ann Nutr Metab* 1999 ; 43(4) : 258-63



- 161 Knekt P, Jarvinen R, Dich J, Hakulinen T. Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and N-nitroso compounds: a follow-up study. *Int J Cancer* 1999 ; 80(6) : 852-6
- 162 Knoll MR, Kolbel CB, Teyssen S, Singer MV. Action of pure ethanol and some alcoholic beverages on the gastric mucosa in healthy humans : a descriptive endoscopic study. *Endoscopy* 1998 ; 30(3) : 293-301
- 163 Kojima S, Sugiyama T, Kojima M, Azuma I. "Effect of the consumption of ethanol on the microcirculation of the human optic nerve head in the acute phase". *Itos. Nippon Ganka Gakkai Zashi* 1999; 103(11): 811-6
- 164 Koren G, Graham K, Shear H, Einarson T. Bias against the null hypothesis: The reproductive hazards of cocaine. *Lancet* 1989 ; 2 : 1440-1442
- 165 Kristenson H, Jeppsson JO. Drunken driver examinations. CD-transferrin is a valuable marker of alcohol consumption. *Lakartidningen* 1998 ; 95(13) : 1425-6, 1429-30
- 166 Kyngdon A, Dickerson M. An experimental study of the effect of prior alcohol consumption on a simulated gambling activity. *Addiction* 1999 ; 94(5) : 697-707
- 167 Lancaster FE. Sex differences in voluntary drinking by Long Evans rats following early stress. *Alcohol Clin Exp Res* 1998 ; 22(4) : 830-6
- 168 Lapcik O, Hill M, Hampf R, Wahala K, Adlercreutz H. Identification of isoflavonoids in beer. *Steroids* 1998 ; 63(1) : 14-20
- 169 Legarda TM, Burdaspal PA. Ochratoxin A in beers brewed in Spain and other European countries. *Alimentaria* 1998 ; 35(291) : 115-22
- 170 Lester D. Effect of changing alcohol laws in Iceland on suicide rates. *Psychol Rep* 1999 ; 84(3Pt2) : 1158
- 171 Lijjins W. N-Nitroso compounds in the diet. *Mutat Res* 1999 ; 443(1-2) : 129-38
- 172 Lindenthal B, von Bergmann K. Urinary excretion and serum concentration of mevalonic acid during acute intake of alcohol. *Metabolism* 2000 ; 49(1) : 62-6
- 173 Llopis M, M. Historia de la gastronomía española. Madrid: Alianza; 1989
- 174 Logan BK, Case GA, Distefano S. Alcohol content of beer and malt beverages : forensic considerations. *J Forensic Sci* 1999 ; 44(6) : 1292-95
- 175 López-Carrillo L, López-Cervantes M, Ramírez-Espitia A, Rueda C, Fernández-Ortega C, Orozco-Rivadeneira S. Alcohol consumption and gastric cancer in Mexico. *Cad Saude Publica* 1998 ; 14 Suppl 3 : 25-32
- 176 López-Jiménez JL. Alcohol consumption patterns in patients admitted to emergency services. *Salud Pública Mex* 1998 ; 40(6) : 487-93
- 177 Louis TA, Finenberg HV, Mostellp F. Findings for Public health from meta-analysis. *Ann Rev Publ Health* 1985 ; 6 : 1-20
- 178 Mac Phail AP, Mandishona EM, Bloom PD, Patterson AC, Rouault TA, Gordeuk VR. Measurements of iron status and survival in African iron overload. *S Afr Med J* 1999 ; 89(9) : 966-72
- 179 Maier H, Tisch M, Conrad C, Potschke-Langer M. Alcohol drinking and cancer of the upper aerodigestive tract in women. *Disch Med Wochenschr* 1999 ; 124(28-29) : 851-4
- 180 Mallie JP, Halperin ML, Bichet DG. Hyponatremia, toward a logical approach: the balance of tonicity. *Nephrologie* 1998 ; 19(8) : 469-80
- 181 Mandishona EM, Moyo VM, Gordeuk VR, Khumalo H, Saungweme T, Gangaidzo IT et al. A traditional beverage prevents iron deficiency in African women of child bearing age. *Eur J Clin Nutr* 1999 ; 53(9) : 722-5
- 182 Marmot MG, Rose G, Shipley MJ, Thomas BJ. Alcohol and mortality: a Ushaped curve. *The Lancet* 1981 ; 1(8220 pt 1) : 580-3
- 183 Marques-Vidal P, Arveiler D, Evans A, Montaye M, Bingham A, Ruidavets JB, et al. Patterns of alcohol consumption in middle-aged men from France and Northern Ireland. The PRIME study. *Eur J Clin Nutr* 2000 ; 54(4) : 321-8
- 184 Matsuno K, Sasaki N, Okabe S. Gastric acid secretion in dogs in response to combinations of beer, ethanol and peptone meal-the role of endogenous gastrin. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; 14 suppl (1) : 109-15
- 185 McCann SE, Marshall JR, Trevisan M, Russell M, Muti P, Markovic N, et al. Recent alcohol intake as estimated by the Health Habits and History Questionnaire, the Harvard Semiquantitative Food Frequency Questionnaire, and a more detailed alcohol intake questionnaire. *Am J Epidemiol* 1999 ; 150(4) : 334-40
- 186 McGregor IS, Saharow T, Hunt GE, Toppie AN. Beer consumption in rats: the influence of ethanol content, food deprivation, and cocaine. *Alcohol* 1999 ; 17(1) : 47-56
- 187 Mennen LI, Balkau B, Vol S, Caces E, Eschwege E. Fibrinogen: a possible link between alcohol consumption and cardiovascular disease? DESIR Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 ; 19(4) : 887-92

- 188 Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U, John U. Regional differences in the prevalence of high-risk alcohol drinking: secondary analysis of the East-West health survey. *Gesundheitswesen* 1998 ; 69(8-9) : 486-92
- 189 Meyer R, Suter PM, Vetter W. Alcohol-risk factor for overweight. *Schweiz rundschr Med Prax* 1999 ; 88(39) : 1555-61
- 190 Milligan SR, Kalista JC, Heyerick A, Rong H, De Cooman L, De Keukeleire D. Identification of a potent phytoestrogen in hops (*Humulus lupulus* L.) and beer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84(6) : 2249-52
- 191 Ministerio de agricultura, pesca y alimentación. Dirección general de alimentación. La alimentación en España. Madrid: el Ministerio; 1999
- 192 Miranda CL, Aponso GL, Stevens JF, Deinzer ML, Buhler DR. Prenylated chalcones and flavanones as inducers of quinone reductase in mouse Hepa 1c1c7 cells. *Cancer Lett* 2000 ; 149(1-2) : 21-9
- 193 Miranda CL, Stevens JF, Helmrich A, Henderson MC, Rodriguez RJ, Yang YH, et al. Antiproliferative and cytotoxic effects of prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus*) in human cancer cell lines. *Food Chem Toxicol* 1999 ; 37(4) : 271-83
- 194 Moskowitz H, Burus M, Ferguson S. Police officers' detection of breath odors from alcohol ingestion. *Accid Anal Prev* 1999 ; 31(3) : 175-80
- 195 Moss SE, Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. Alcohol consumption and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 1998 ; 105(5) : 789-94
- 196 Moyo VM, Mandishona E, Hasstedt SJ, Gangaizo IT, Gomo ZA, Khumalo H et al.. Evidence of genetic transmission in African iron overload. *Blood* 1998 ; 91(3) : 1076-82
- 197 Muller JF, Franz IW. Significance of a life style change in arterial hypertension. *Fortschr Med* 1998 ; 116(34) : 20-5
- 198 Muñoz SE, Navarro A, Lantieri MJ, Fabro ME, Peyrano MG, Ferraroni M, et al. Alcohol, methylxanthine-containing beverages, and colorectal cancer in Cordoba, Argentina. *Eur J Cancer Prev* 1998 ; 7(3) : 207-13
- 199 Nagao Y, Kidama H, Yamaguchi T, Yonezawa T, Taguchi A, Fujino S, et al. Reduced urination rate while drinking beer with an unpleasant taste and off-flavor. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999 ; 63(3) : 468-73
- 200 Nagao Y, Kodama H, Yonezawa T, Taguchi A, Fujino S, Nakahara K et al. Correlation between the drinkability of beer and gastric emptying. *Biosci Biotechnol Biochem* 1998 ; 62(5) : 846-51
- 201 Nicolodi M, Sicuteri F. Wine and migraine: compatibility or incompatibility?. *Drugs Exp Clin Res* 1999 ; 23(2-3) : 147-53
- 202 Niebergall-Roth E, Harder H, Singer MV. A review: acute and chronic effects of ethanol and alcoholic beverages on the pancreatic exocrine secretion in vivo and in vitro. *Alcohol Clin Exp Res* 1998 ; 22(7) : 1570-83
- 203 Nogueira FN, Souza DN, Nicolau J. In vitro approach to evaluate potential harmful effects of beer on teeth. *J Dent* 2000 ; 28(4) : 271-276
- 204 Nordt SP, Williams SR, Manoguerra AS, Clark RF. Ethanol analysis following consumption of "alcohol-free" beer. *Vet Hum Toxicol* 1999 ; 41(2) : 94-6
- 205 Norstrom T. Effects on criminal violence of different beverage types and private and public drinking. *Addiction* 1998 ; 93(5) : 689-99
- 206 Obiesan TO, Hirsch R, Kosoko O, Carlson L, Parrott M. Moderate wine consumption in associated with decreased odds of developing age-related macular degeneration in NHANES-1. *J Am Ger Soc* 1998 ; 46(1) : 1-7
- 207 Olafsdottir H. The dynamics of shifts in alcoholic beverage preference : effects of the legalization of beer in Iceland. *J Statud Alcohol* 1998 ; 59(1) : 107-14
- 208 Osaki Y, Minowa M, Suzuki K, Wada K. Nationwide survey on alcohol use among junior and senior high school students in Japan. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 1999 ; 46(10) : 883-93
- 209 Osler M. The food intake of smokers and nonsmokers : the role of partner's smoking behavior. *Prev Med* 1998 ; 27(3) : 438-43
- 210 Pacula RL. Does increasing the beer tax reduce marijuana consumption?. *J Health Econ* 1998 ; 17(5) : 557-85
- 211 Paganga G, Miller N, Rice-Evans CA. The polyphenolic content of fruit and vegetables and their antioxidant activities. What does a serving constitute?. *Free Radic Res* 1999 ; 30(2) : 153-62
- 212 Palgai T, Davidson D, Swift R. Influence of naltrexone on cue-elicited craving among hazardous drinkers : the moderational role of positive outcome expectancies. *Exp Clin Psychopharmacol* 1999 ; 7(3) : 266-73
- 213 Pehl C, Pfeiffer A, Wendl B, Kaess H. Different effects of white and red wine on lower esophageal sphincter pressure and gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1998 ; 33(2) : 118-22

- 214 Perdrix J, Bovet P, Larue D, Yersin B, Burnand B, paccaud F. Patterns of alcohol consumption in the Seychelles Islands (Indian Ocean). *Alcohol Alcohol* 1999 ; 34(5) : 773-85
- 215 Perula de Torres LA, Ruiz Moral R, Lora Cerezo N, Mengual Luque P, Rodriguez López F de C, Espejo Espejo J. Tobacco consumption among the student population. Related factors. *Gac Sanit* 1998 ; 12(6) : 249-53
- 216 Pohlabein H, Jockel KH, Bolm-Audorff U. Non-occupational risk factors for cancer of the lower urinary tract in Germany. *Eur J Epidemiol* 1999 ; 15(5) : 411-9
- 217 Polkolainen K, Vartiainen E. Vine and good subjective health. *Am J Epidemiol* 1999 ; 150(1) : 47-50
- 218 Poynard T, Jconh HO. The retrieval of randomized clinical trials in liver disease from medical literatura: a comparasion of MEDLARS and manual methods. *Control Clin Trial* 1985 ; 6 : 271-279
- 219 Prescott E, Groubaek M, Becker U, Sorensen TI. Alcohol intake and the risk of lung cancer: influence of type of alcoholic beverage. *Am J Epidemiol* 1999 ; 149(5) : 463-70
- 220 Probert JL, Persad RA, Greenwood RP, Gillatt DA, Smith PJ. Epidemiology of transistional cell carcinoma of the bladder: profile of an urban population in the south-west of England. *Br J Urol* 1998 ; 82(5) : 660-6
- 221 Puddey IB, Croft KD, Abdu-Amsha Caccetia R, Beilin LJ. Alcohol, free radicals and antioxidants. *Novartis Found Symp* 1998 ; 216.51-62, discussion 63-7, 152-8
- 222 Purohit V. Moderate alcohol consumption and estrogen levels in postmenopausal women: a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1998 ; 22(5) : 994-7
- 223 Query LR, Rosenberg H, Tisak MS. The assessment of young children's expectancies of alcohol versus a control substance. *Addiction* 1998 ; 93(10) : 1521-9
- 224 Rakic V, Puddey IB, Burke V, Dimmitt SB, Beilin LJ. Influence of pattern of alcohol intake on blood pressure in regular drinkers : a controlled trial. *J Hypertens* 1998 ; 16(82) : 165-74
- 225 Rakie V, Puddey IB, Dimmitt SB, Burke V, Beilin LJ. A controlled trial of the effects of pattern of alcohol intake on serum lipid levels in regular drinkers. *Atherosclerosis* 1998 ; 137(2) : 243-52
- 226 Rayo Llerena I, Marín Huerta E. Wine and heart. *Rev Esp Cardiol* 1998 ; 51(6) : 435-49
- 227 Renaud SC, Gueguen R, Siest G, Salamon R. Wine, beer, and mortality in middle-aged men from eastern France. *Arch Inter Med* 1999 ; 159(16) : 1865-70
- 228 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. *BMJ* 1999 ; 319(7224) : 1523-8
- 229 Rodriguez-Martos Dauer A, Gual Sole A, Llopis Llacer JJ. The "standard drink unit" as a simplified record os alcoholic drink consumption and its measurement in Spain. *Med Clin (Barc)* 1999 ; 112(12) : 446-50
- 230 Rogers JD, Greenfild TK. Beer drinking accounts for most of the hazardous alcohol consumption reported in the United States. *J Stud Alcohol* 1999; 60(6): 732-9
- 231 Rojas-Guiot E, Fleiz-Bautista C, Medicina-Mora Icaza ME, Moron M de los A, Domenech-Rodriguez M. Alcohol and drug consumption among students in Pachuca, Hidalgo. *Salud Pública Mex* 1999 ; 41(4) : 297-308
- 232 Room R, West P. Alcohol and the U.S.-Canada border : trade disputes and border traffic problems. *J Public Health Policy* 1998 ; 19(1) : 68-87
- 233 Rosenthal R. The file drawer problem and tolerance for null result. *Psycholl Bull* 1979 ; 86 : 638-641
- 234 Rosmond R, Bjorntorp P. Psychosocial and socio-economic factors in women and their relationship to obesity and regional body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999 ; 23(2) : 138-45
- 235 Sacks HS, Berrier MA, Reitman D, et al. Meta-analysis of randoized controlled trials. *New Eng J Med* 1987 ; 316 : 450-5
- 236 Salvini, S.; Parpinel, M.; Gnagnarella, P.; Maisonneuve, P.; Turrini, A. Banca dati di composizione degli alimenti per studi epidemiologici in Italia. Milan: Istituto Europeo di Oncologia; 1998
- 237 Sammon AM. Protease inhibitors and carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1998 ; 83(3): 405-8
- 238 Sampson HW, Gallager S, Lange J, Chondra W, Hogan HA. Binge drinking and bone metabolism in a young actively growing rat model. *Alcohol Clin Exp Res* 1999 ; 23(7) : 1228-31
- 239 Sasaki N, Matsuno K, Okabe S. Selective action of a CCK-B/gastrin receptor antagonist, S-0509, on pentagastrin, peptone meal-and beer-stimulated gastric acid secretion in dogs. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 14(4) : 479-88

- 240 Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, Magnuson A. Oral snuff, smoking habits and alcohol consumption in relation oral cancer in a Swedish case-control study. *Int J cancer* 1998 ; 77(3) : 341-6
- 241 Scholz M, Kaltenbach M. No title available. *Gesundheitswesen* 2000 ; 62(2) : 78-85
- 242 Schuurman AG, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A prospective cohort study on consumption of alcoholic beverages in relation to prostate cancer incidence (The Netherlands). *Cancer Causes Control* 1999 ; 10(6) : 597-605
- 243 Schwartz RH, Farrow JA, Banks B, Giesel AE. Use of false ID cards and other deceptive methods to purchase alcoholic beverages during high school. *J Addict Dis* 1998 ; 17(3) : 25-33
- 244 Seile C. [No title available]. *Ther Umsch* 2000 57(4) : 200-4
- 245 Sharp DW. What can and should be done to reduce publication bias? The perspective of an editor. *JAMA* 1990 ; 263 : 1390-1391
- 246 Shoenut JP, Duerksen D, Yaffe CS. Impact of ingested liquids on ambulatory pH tests. *Dig Dis Sci* 1998 ; 43(4) : 843-9
- 247 Sjauginer JC. The naturally occurring furanones : formation and function from pheromone to food. *Biol Rev Camb Philos* 1999 ; 74(3) : 259-76
- 248 Simes RJ. Confronting publication bias: a cohort design for meta-analysis. *Stat Med* 1987 ; 6 : 11-29
- 249 Skog OJ. An experimental study of a change from over-the-counter to self-service sales of alcoholic beverages in monopoly outlets. *J Stud Alcohol* 2000 ; 61(1) : 95-100
- 250 Smith ML. Publication bias and Meta-analysis. *Eval Educ* 1980 ; 4 : 22-24
- 251 Souci, S.W.; Fachmann, W.; Kraut, H. Food composition and nutrition tables 4th edition. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1989
- 252 Stevens JF, Taylor AW, Deinzer ML. Quantitative analysis of xanthohumol and related prenylflavonoids in hops and beer by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr* 1999 ; 832(1-2) : 97-107
- 253 Stockwell T, Masters L, Philips M, Daly A, Gahegan M, Midford R, et al. Consumption of different alcoholic beverages as predictors of local rates of night-time assault and acute alcohol-related morbidity. *Aust N Z J Public Health* 1998 ; 22(2) : 237-42
- 254 Strasburger VC. Adolescents, drugs, and the media. *Adolesc Med* 1993 ; 4(2) : 391-416
- 255 Sulkunen P. Images and realities of alcohol. *Addiction* 1998 ; 93(9) : 1305-12
- 256 Sullivan TN, Farrell AD. Identification and impact of risk and protective factors for drug use among urban African American adolescents. *J Clin Child Psychol* 1999 ; 28(2) : 122-36
- 257 Sutherland I, Willner P. Patterns of alcohol, cigarette and illicit drug use in English adolescents. *Addiction* 1998 ; 93(8) : 1199-208
- 258 Suzuki T, Yukawa H, Yoshida H, Ishizaki T, Kim H, Watanabe S, et al. Alcohol consumption and change of activity of daily living among the elderly living in an urban community. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2000 ; 37(1) : 41-8 (Related articles, books)
- 259 Svardssudd K. Moderate alcohol consumption and cardiovascular disease: is there evidence for a preventive effect?. *Alcohol Clin Exp Res* 1998 ; 22(7) : 307S-314S
- 260 Teyssen S, González-Calero G, Schimiczek M, Singer MV. Maleic acid and succinic acid in fermented alcoholic beverages are the stimulants of gastric acid secretion. *J Clin Invest* 1999 ; 103(5) : 707-13
- 261 Thacker SB. Meta-analysis: A quantitative approach to research integration. *JAMA* 1988 ; 259 : 1685-1689
- 262 Thaler SM, Teitelbaum I, Beri T. "Beer potomania" in non-beer drinkers : effect of low dietary solute intake. *Am J. Kidney Dis* 1998 ; 31(6) : 1028-31
- 263 Tjonneland A, Gronbaek M, Stripp C, Overvad K. Wine intake and diet in a random sample of 48763 Danish men and women. *Am J Clin Nutr* 1999 ; 49-54
- 264 Topple AN, Hunt GE, McGregor IS. Possible neural substrates of beer-craving in rats. *Neurosci Lett* 1998 ; 252(2) : 99-102
- 265 Truelsen T, Gronbaek M, Schnohr P, Boysen G. Intake of beer, wine, and spirits and risk of stroke: the Copenhagen city heart study. *Stroke* 1998 ; 29(12) : 2467-72
- 266 Turner TB, Bennet VL, Hernández H. The beneficial side of moderate alcohol use. *The Johns Hopkins Medical Journal* 1981 ; 148 : 53 - 63
- 267 Ubbink JB, Fehily AM, Pickering J, Elwood PC, Vermaak WJ. Homocysteine and ischaemic heart disease in the Caerphilly cohort. *Atherosclerosis* 1998 ; 140(2) : 349-56

- 268 USDHHS. II National Health and nutrition examination survey. Washington DC.; 1981; 81: 1317
- 269 Van Tol A, van der Gaag MS, Scheek LM, van Gent T, Hendriks HF. Changes in postprandial lipoproteins of low and high density caused by moderate alcohol consumption with dinner. *Atherosclerosis* 1998 ; 141 Suppl 1 : S101-3
- 270 Varios autores. Crónica de la técnica. Barcelona: Plaza & Janés, 1989
- 271 Villeneuve PJ, Johnson KC, Hanley AJ, Mao Y. Alcohol, tobacco and coffee consumption and the risk of pancreatic cancer : results from the Canadian Enhanced Surveillance System case-control project. *Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Eur J Cancer prev* 2000 ; 9(1) : 49-58
- 272 Wannamethee SG, Shaper AG. Type of alcoholic drink and risk of major coronary heart disease events and all-cause mortality. *Am J Public Health* 1999 ; 89(5) : 685-90
- 273 Wansi E, Sam-Abbenyi A, Befidi-Mengue R, Enyeme FN, Ntone FN. Rapid assessment of drug abuse in Cameroon. *Bull Narc* 1996 ; 48(1-2) : 79-88
- 274 Warner J. Historical perspectives on the shifting boundaries around youth and alcohol. The example of pre-industrial England, 1350-1750. *Addiction* 1998 ; 93(5) : 641-57
- 275 Westertep-Plantenga MS, Verwegen CR. The appetizing effect of an aperitif in overweight and normal-weight humans. *Am J Clin Nutr* 1999 ; 69(2) : 205-12
- 276 Whitney CW, Enright PL, Newman AB, Bonekat W, Foley D, Quan SF. Correlates of daytime sleepiness in 4578 elderly persons : the cardiovascular health study. *Sleep* 1998 ; 21(1) : 27-36
- 277 Willner P, Field M, Pitts K, Reeve G. Mood, cue and gender influences on motivation, craving and liking for alcohol in recreational drinkers. *Behav Pharmacol* 1998 ; 9(7) : 631-42
- 278 Wolfe J, Martínez R, Scott WA. Baseball and beer : an analysis of alcohol consumption patterns among male spectators at major-league sporting events. *Ann Emerg Med* 1998 ; 31(5) : 629-32
- 279 Woodson K, Albanes D, tngrea JA, Rautalahti M, Virtamo J, Taylor PR. Association between alcohol and lung cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study in Finland. *Cancer Causes Control* 1999 ; 10(3) : 219-26
- 280 Wu G. Application of queueing theory with Monte Carlo simulation to the study of the intake and adverse effects of ethanol. *Alcohol Alcohol* 1998 ; 33(5) : 519-27
- 281 Wyllie A, Zhang JF, Casswell S. Positive responses to televised beer advertisements associated with drinking and problems reported by 18 to 29-year-olds. *Addiction* 1998 ; 93(5) : 749-60
- 282 Wyllie a, Zhang JF, Casswell S. Responses to televised alcohol advertisements associated with drinking behaviour of 10-17-year-olds. *Addiction* 1998 ; 93(3) : 361-71
- 283 Yamamoto K, Wang J, Yamamoto S, Tobe H. Suppression of cyclooxygenase-2 gene transcription by humulone of beer hop extract studied with reference to glucocorticoid. *Febs Lett* 2000 ; 465(2-3) : 103-6
- 284 Yano K, Rhoads GG, Kagan A. Coffee alcohol and risk of coronary heart disease among Japanese men living in Hawaii. *The New England Journal of Medicine* 1977 ; 8
- 285 Yokoo Y, Kohda H, Kusumoto A, Naoki H, Matsumoto N, Amachi T, et al. Isolation from beer and structural determination of a potent stimulant of gastrin release. *Alcohol Alcohol* 1999 ; 34(2) : 161-8
- 286 Yokoyama A, Muramatsu T, Omori T, Matsushita S, Yoshimizu H, Higuchi S, et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms influence susceptibility to esophageal cancer in Japanese alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1999 ; 23(11) : 1705-10
- 287 Zhang Y, Kreger BE, Dourgan JF, Splansky GL, Cupples LA, Ellison RC. Alcohol consumption and risk of breast cancer: the Framingham Study revisited. *Am J Epidemiol* 1999 ; 149(2) : 93-101
- 288 Zuskin E, Mustajbegovic J, Sitar-Srebocan V. Pharmacologic study of effects of the components of beer in vitro. *Lijec Vjesn* 1997 ; 119(3-4) : 103-5