

Sammenhengen mellom inntak av alkoholholdige drikker og risiko for hjerte- og karsykdom

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 13–2013

Systematisk oversikt



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Medieoppslag om fordeler eller ulemper ved alkohol kan påvirke folks holdninger til alkohol og deres drikkemønster. Ofte fremheves enkeltstudier om alkoholens positive effekt på hjerte- og karsykdommer. For å kunne stole på informasjonen, bør all tilgjengelig dokumentasjon på feltet kritisk vurderes og presenteres – ikke bare utvalgte enkeltstudier. Denne oversikten over systematiske oversikter er ment som en del av dokumentasjonsgrunnlaget for å opplyse om fordeler og ulemper ved alkoholbruk med tanke på hjerte- og karsykdommer. Vi fant fem oversikter av høy kvalitet, hvorav fire studerte alkoholinntak og hjerte- og karsykdommer og én studerte alkoholinntak og påvirkning av biomarkører som muligens er assosiert med hjerte- og karsykdom. Basert på forskningsdokumentasjonen vi fant, konkluderer vi med at hos ellers friske personer, sammenliknet med de som ikke drakk alkohol, ga inntak av • 100g alkohol daglig, ca 8 glass vin (12 vol %) eller 8 flasker pils a 0,33 cl (4,5 vol %), en betydelig økt risiko for hjerneslag forårsaket av blødning og for høyt blodtrykk, og tro-

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-546-7 ISSN 1890-1298

nr 13-2013

 kunnskapssenteret

lig også økt risiko for hjerneslag forårsaket av blodpropp. • 50 g alkohol daglig trolig økt risiko for hjerneslag forårsaket av blødning og trolig økt risiko for høyt blodtrykk. • 25g alkohol daglig trolig økt risiko for høyt blodtrykk. • 24 g, 60 g og 120 g alkohol daglig trolig økt risiko for atrieflimmer hos kvinner. • 24 g, 60 g og 120 g alkohol daglig trolig økt risiko for atrieflimmer hos menn. Risiko for hjerneslag forårsaket av blødning, høyt blodtrykk og atrieflimmer økte med økende alkoholemengde. For estimatene over vet vi ikke over hvor lang tid alkoholeksponeringen pågikk, eller om ulike kjønn (unntatt for atrieflimmer) og aldersgrupper hadde forskjellig risiko. Vi har svært liten tillit til effektestimatene i de systematiske oversiktene som studerte om alkoholinntak endret risikoen for koronarsykdom og død eller død av hjerneslag.

Tittel	Sammenhengen mellom inntak av alkoholholdige drikker og risiko for hjerte- og karsykdom
English title	Relationships between between intake of alcoholic beverages and the risk of cardiovascular disease
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	Nylenna, Magne, direktør
Forfattere	Lidal, Ingeborg B, prosjektleder, seniorrådgiver, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten Denison, Eva, forsker, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten Mathisen, Mariann, bibliotekar, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
ISBN	978-82-8121-546-7
ISSN	1890-1298
Rapport	Nr 13 – 2013
Prosjektnummer	702
Publikasjonstype	Systematisk oversikt, oversikt over oversikter
Antall sider	70 (118 inklusive 7 vedlegg)
Oppdragsgiver	Helsedirektoratet, Folkehelsedivisjonen, v/Knut-Inge Klepp
Nøkkelord	Alcohol, cardiovascular disease, systematic review, overview
Sitering	Lidal IB, Denison E, Mathisen M. Sammenhengen mellom inntak av alkoholholdige drikker og risiko for hjerte- og karsykdom. Report from Kunnskapssenteret no. 13–2013. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, 2013.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, men har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke Dag S. Thelle, Jørg Mørland, Hege Kornør, Vigdis Underland og Kjetil G. Brurberg for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, oktober 2013

Hovedfunn

Bakgrunn

Medieoppslag om fordeler eller ulemper ved alkohol kan påvirke folks holdninger til alkohol og deres drikkemønstre. Ofte fremheves enkeltstudier om alkoholens positive effekt på hjerte- og karsykdommer. For å kunne stole på informasjonen, bør all tilgjengelig dokumentasjon på feltet kritisk vurderes og presenteres – ikke bare utvalgte enkeltstudier.

Denne oversikten over systematiske oversikter er ment som en del av dokumentasjonsgrunnlaget for å opplyse om fordeler og ulemper ved alkoholbruk med tanke på hjerte- og karsykdommer.

Vi fant fem oversikter av høy kvalitet, hvorav fire studerte alkoholinntak og hjerte- og karsykdommer og én studerte alkoholinntak og påvirkning av biomarkører som muligens er assosiert med hjerte- og karsykdom.

Basert på forskningsdokumentasjonen vi fant, konkluderer vi med at hos ellers friske personer, sammenliknet med de som ikke drakk alkohol, ga inntak av:

- 100 g alkohol daglig, ca 8 glass vin (12 vol %) eller 8 flasker pils a 33 cl (4,5 vol %), en betydelig økt risiko for hjerneslag forårsaket av blødning (hemoragisk hjerneslag) og for høyt blodtrykk (hypertensjon), og *trolig* også økt risiko for hjerneslag forårsaket av blodpropp (iskemisk hjerneslag).
Relativ risiko (RR) på henholdsvis 4,7 (KI 3,35 til 6,59), 4,15 (KI 3,13 til 5,52) og 4,37 (KI 2,28 til 8,37)
- 50 g alkohol daglig *trolig* økt risiko for hjerneslag forårsaket av blødning og *trolig* økt risiko for høyt blodtrykk.
RR 1,82 (KI 1,46 til 2,82) og 2,04 (KI 1,77 til 2,35)
- 25 g alkohol daglig *trolig* økt risiko for høyt blodtrykk.
RR 1,43 (KI 1,33 til 1,53)
- 24 g, 60 g og 120 g alkohol daglig *trolig* økt risiko for atrieflimmer hos kvinner.
RR 1,07 (KI 1,04 til 1,10), 1,42 (KI 1,23 til 1,64) og 2,02 (KI 1,60 til 2,97)
- 24 g, 60 g og 120 g alkohol daglig *trolig* økt risiko for atrieflimmer hos menn
RR 1,08 (KI 1,04 til 1,11), 1,44 (KI 1,23 til 1,69) og 2,02 (KI 1,60 til 2,97)

Risiko for hjerneslag forårsaket av blødning, høyt blodtrykk og atrieflimmer økte med økende alkoholemengde.

For estimatene over vet vi ikke over hvor lang tid alkoholeksponeringen pågikk, eller om ulike kjønn (unntatt for atrieflimmer) og aldersgrupper hadde forskjellig risiko.

Vi har svært liten tillit til effektestimaterne i de systematiske oversiktene som studerte om alkoholinntak endret risikoen for koronarsykdom og død eller død av hjerneslag.

Tittel:

Sammenhengen mellom inntak av alkoholholdige drikker og risikoen for hjerte- og karsykdom

Publikasjonstype:

Systematisk oversikt, oversikt over oversikter

En systematisk oversikt er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Svarer ikke på alt:

- Ingen studier utenfor de eksplisitte inklusjonskriteriene
- Ingen helseøkonomisk evaluering
- Ingen anbefalinger

Hvem står bak denne publikasjonen? Kunnskapssenteret har gjennomført oppdraget på forespørsel fra Helsedirektoratet

Når ble litteratursøket utført?

Avsluttet september 2012.

Fagfeller:

- Dag S. Thelle, professor emeritus, avd. for biostatistikk, Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo
- Jørg Mørland, seniorforsker ved Nasjonalt folkehelseinstitutt og professor emeritus ved Universitetet i Oslo
- Vigdis Underland og Kjetil G. Brurberg, Kunnskapssenteret

Sammendrag

Bakgrunn

Media presenterer stadig funn fra enkeltundersøkelser som fremhever alkoholens positive effekt på hjerte- og karsykdommer. Oppslag som informerer om fordeler eller ulemper ved alkoholbruk kan påvirke enkeltmenneskers holdninger og valg i forhold til bruk av alkohol. Derfor er det viktig at informasjonen som formidles er basert på solid vitenskapelig dokumentasjon.

I 2009 publiserte Kunnskapssenteret rapporten *Alkohol og hjertesykdom – litteratursøk etter systematiske oversikter* på oppdrag fra Helsedirektoratet. Prosjektet var et samarbeid med forskere på Folkehelseinstituttet. Den gang var oppdraget å finne aktuelle systematiske oversikter som har studert sammenhengen mellom inntak av alkoholholdige drikker og risikoen for hjerte- og karsykdom. Totalt 34 publikasjoner ble identifisert. Folkehelsedivisjonen ved Helsedirektoratet ønsker en oppdatert kunnskapsoppsummering som ser på sammenhengen mellom alkohol og risiko for hjerte- og karsykdommer. I dette oppdraget søkte vi etter systematiske oversikter som er kommet til etter 2009 rapporten. Vi vurderte den metodiske kvaliteten både for oversiktene som ble funnet i 2009 og de nye vi fant. Resultater fra oversikter vi fant at var gjennomført med gode metoder (basert på Kunnskapssenterets sjekklister) er presentert.

Metode

En søkestrategi som omfatter inklusjonskriteriene, ble utviklet av bibliotekar Mariann Mathisen (MM). Søket var en oppdatering av et systematisk søk som ble gjort 15. januar 2009. Vårt nye søk omfatter perioden 15. januar 2009 frem til januar 2012. Totalt dekker de to søkene perioden fra og med 1998 frem til januar 2012. Vi søkte i følgende seks elektroniske databaser:

- Ovid MEDLINE (R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 2009 to present
- Ovid EMBASE 2009 to present
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Cochrane and CDSR: Database of Reviews of Effects (DARE), 2009 to present
- Cochrane and CDSR: Health Technology Assessment (HTA), 2009 to present
- ISI Web of science 2009 to present

Vi hadde ingen språkrestriksjoner i søket.

To personer gjennomgikk titler og sammendrag og valgte ut oversikter som skulle leses i fulltekst, uavhengig av hverandre. Vi vurderte deretter relevans av de utvalgte artiklene basert på følgende inklusjonskriter:

Populasjon: Personer over 18 år.

Eksponeringsfaktor:	Inntak av alkoholholdige drikker (vin, sprit, øl) der mengdeforhold var angitt.
Eventuell sammenlikning:	Inntak av annen type og/eller mengde alkoholholdig drikk eller ingen bruk av alkohol (mengdeforhold var angitt).
Utfall:	Dødelighet og sykkelighet relatert til hjerte- og karsykdommer slik som kardiovaskulær dødelighet, akutt hjerteinfarkt, revaskularisering, angina pectoris, hjertesvikt, hjerneslag, utvikling av diabetes. Endring i kjente risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer (slik som hypertensjon, lipidsammensetning i blodet, diabetes, metabolsk syndrom).
Studiedesign:	Systematiske oversikter av høy metodisk kvalitet.
Språk:	Publikasjoner på engelsk, tysk eller skandinavisk ble inkludert, og systematiske oversikter på andre språk ble vurdert oversatt.

Ved uenighet om relevans av innhentede artikler, trakk vi inn en tredje medarbeider for avklaring. To personer vurderte metodene brukt i hver av oversiktene ved bruk av Kunnskaps-senterets sjekklister for systematiske oversikter. Én person hentet ut data fra oversiktene og graderte hvert utfall etter GRADE-metoden, og én annen kollega kontrollerte dataene som var hentet ut og GRADE-vurderingene som var gjort. Informasjon om utgangsrisiko for død, koronarsykdom, hjerneslag og atrieflimmer i den generelle befolkningen ble hentet fra Hjerte- og karregisteret, fra Statistisk sentralbyrå og fra Tromsøstudien.

I følge vår prosjektplan, skulle vi basere oss på informasjon som var presentert i systematiske oversikter gjennomført med høy metodisk kvalitet. Vi fant mangler av viktig informasjon i fire av de inkluderte oversiktene. Vi vurderte det som riktig å innhente de primærstudiene som omhandlet sammenhengen mellom alkohol og hjerte- og karsykdommer, for å avdekke om den informasjonen som manglet i oversiktene var tilgjengelig i disse. Det dreide seg om informasjon om blant annet populasjon (alder, kjønn, helsestatus), eksponeringstid, type alkoholholdig drikk, og om forvekslingsfaktorer.

Resultat

Litteratursøket resulterte i 903 unike referanser, hvorav 52 nye publikasjoner ble innhentet for nærmere gjennomgang i fulltekst. I tillegg vurderte vi de 34 artiklene funnet i 2009. I alt ble tolv systematiske oversikter kvalitetsvurdert. Vi fant fem systematiske oversikter som var gjennomført med høy metodisk kvalitet fordelt på syv publikasjoner, hvorav fire (seks publikasjoner) studerte sammenhengen mellom alkohol og hjerte- og karsykdommer og én studerte alkoholinntak og påvirkning på biomarkører som muligens er assosiert med hjerte- og karsykdommer. Fire av oversiktene var publisert i 2010/2011, mens én var publisert i 1999 og med utgivelse av flere resultater i 2000 og 2004. Til sammen var relevante funn fra 196 primærstudier om sammenhengen mellom alkohol og hjerte- og karsykdommer oppsummert i de fem systematiske oversiktene. I to av oversiktene var også primærstudier om sammenhengen mellom alkoholinntak og andre diagnoser enn hjerte- og karsykdommer oppsummert, men dette er ikke videre omtalt i denne rapporten.

Hovedresultatene våre, basert på informasjon hentet fra de fem systematiske oversiktene, er at inntak av:

- 100 g alkohol daglig ga en betydelig økt risiko for hemoragisk hjerneslag (RR 4,7; KI 3,35 til 6,59), for hypertensjon (RR 4,15; KI 3,13 til 5,52) og *trolig* også økt risiko for iskemisk hjerneslag (RR 4,37; KI 2,28 til 8,37) hos ellers friske personer.
- 50 g alkohol daglig *trolig* ga økt risiko for hemoragisk hjerneslag (RR 1,82; KI 1,46 til 2,82) og *trolig* også økt risiko for hypertensjon (RR 2,04; KI 1,77 til 2,35) hos ellers friske personer.

- 25 g alkohol daglig *trolig* ga økt risiko for hypertensjon (RR 1,43; KI 1,33 til 1,53) hos ellers friske personer.
- 24 g (RR 1,07; KI 1,04 til 1,10), 60 g (RR 1,42; KI 1,23 til 1,64) og 120 g (RR 2,02; KI 1,60 til 2,97) alkohol daglig *trolig* ga økt risiko for atrieflimmer hos ellers friske kvinner.
- 24 g (RR 1,08; KI 1,04 til 1,11), 60 g (RR 1,44; KI 1,23 til 1,69) og 120 g (RR 2,02; KI 1,52 til 2,86) alkohol daglig *trolig* ga økt risiko for atrieflimmer hos ellers friske menn.

Risiko for hemoragisk hjerneslag, hypertensjon og atrieflimmer økte med økende alkoholmengde.

100 g alkohol \approx 8 glass vin 12 vol % eller 8 flasker \acute{a} 33 cl pils 4,5 vol %. De fleste studiene brukte selvrappertert alkoholkonsum.

For utfallene over vet vi ikke over hvor lang tid alkoholeksponeringen pågikk, – dager, måneder eller år, eller om ulike kjønn (bortsett fra for atrieflimmer) og aldersgrupper hadde forskjellig risiko.

Vi har svært liten tillit til effektestimatene i de systematiske oversiktene når det gjelder om alkoholinntak endret risikoen for koronarsykdom, koronar død og død av hjerneslag.

For noen av utfallene var det gjort sensitivitetsanalyser for å se om sammenhengen mellom alkohol og hjerte- og karsykdommer var ulik for kjønn, tørrelagte alkoholikere, og livstids totalavholdende. Analysene som er gjort skal ha tatt hensyn til viktige forvekslingsfaktorer, men det er mangelfull informasjon i oversiktene hvilke faktorer det gjelder. Det er mangelfull dokumentasjon med tanke på å evaluere hvorvidt type alkoholdrikk hadde betydning for hjerte- og karsykdommer.

Dokumentasjonen viste også at for biomarkører medførte:

- 33 g (10 til 75 g) alkohol daglig *trolig* en liten fordel (høyere) for nivå av HDL-kolesterol (MD: 0,100 mmol/l; KI: 0,072 til 0,128) etter 4 uker for ellers friske personer – sammenliknet med når man ikke drakk alkohol.
- 25 g (15 til 35 g) alkohol daglig *trolig* en liten fordel (lavere) i fibrinogen-nivå (MD: -0,208 g/l; KI: -0,308 til -0,109) etter i gjennomsnitt 4 uker for ellers friske personer – sammenliknet med når man ikke drakk alkohol.
- 33 g (12 til 75 g) alkohol daglig *trolig* liten eller ingen forskjell i nivå av LDL-kolesterol, totalkolesterol og triglyserider etter 4 uker for ellers friske personer – sammenliknet med når man ikke drakk alkohol.

Det er for svak dokumentasjonen til å kunne si om daglig alkoholinntak medfører endring i nivå av biomarkørene apolipoprotein A1, lp(a)lipoprotein, C reaktivt protein (CRP), interleukin 6, tumor nekrose faktor α , plasminogen aktivator inhibitor 1, vevs-plasminogen aktivator og adiponektin.

Diskusjon

Vårt formål var å kritisk vurdere og å presentere resultater fra systematiske oversikter om sammenheng mellom alkoholinntak og hjerte- og karsykdommer. Basert på forskningsdokumentasjonen vi fant, konkluderte vi med at alkoholinntak ga økt risiko for hemoragisk hjerneslag, hypertensjon og *trolig* også for iskemisk hjerneslag og atrieflimmer i studiepopulasjonene. Vi vet imidlertid ikke om risikoen for slike utfall var økt etter dager, måneder eller år med alkoholinntak.

Videre fant vi at alkohol *trolig* ga gunstigere nivå av både HDL kolesterol og fibrinogen målt etter fire uker, når man sammenliknet med det å ikke drikke alkohol i tilsvarende periode. HDL kolesterol og fibrinogen er faktorer som har vært tema i andre studier og som man mener at indirekte kan påvirke risiko for koronarsykdom. Markørenes betydning for hjerte- og karsykdommer er ikke fullstendig klargjort.

For koronarsykdom, koronar død, død relatert til hjerneslag og eventuell påvirkning av en rekke andre relevante biomarkører, var forskningsdokumentasjonen svak, og vi ønsker ikke å trekke konklusjoner om alkoholbruk endret sykdomsrisiko eller mediatorer. Det er forskningsmetodiske forhold som gjør at vi har begrenset tillit til resultatene. Det betyr ikke at det ikke er en sammenheng mellom alkohol og disse utfallene. Det betyr at vi ut fra forskningen på feltet – ikke vet hvorvidt alkohol har en påvirkning på utvikling av slike sykdommer eller mediatorer.

Da vi skulle evaluere resultatene presentert i de fem oversiktene, fant vi til dels mangelfull informasjon som gjør tolkningen vanskelig. Blant annet manglet flere av oversiktene informasjon om de studerte populasjonene og kontrollene (friske/syke, alder, etnisitet), eksponeringstid for alkohol før eventuelt utfallet inntraff, type alkoholdrikk og om det var tatt hensyn til forvekslingsfaktorer og eventuelt hvilke. Vi lette etter denne informasjonen i primærstudiene og fant at forskningsmetodiske svakheter delvis forplantet seg fra primærstudiene og videre til de systematiske oversiktene. De systematiske oversiktene hadde for eksempel slått sammen heterogene studier i sine analyser. Grunnlaget med 196 primærstudier burde være mulig å meta-analysere på måter som gjør at vi kan forklare heterogeniteten i resultatene – og som gjør at vi kan ha større tillit til effektestimaterne.

Vi har i dag begrenset kunnskap om helsefordeler av alkohol på hjerte- og karsykdommer, men en kunnskap om ulemper som hjerneslag, hypertensjon og atrieflimmer. Hvor viktig det vil være å øke kunnskapen og hvilke ressurser man skal legge ned i forskning på dette feltet, vil være en oppgave for fageksperter å vurdere. I medikamentstudier er det et krav til at eventuelle bivirkninger også rapporteres. Balansen mellom fordeler og ulemper er et viktig budskap. Tilsvarende bør også forventes når effekt av alkohol på hjerte- og karsykdommer studeres. En systematisk oppsummering av fordeler og ulemper av alkohol på hjerte- og karsykdommer, bør ses i lys av hele spekteret av alkoholvirkninger – og disse bør gjøres kjent så hver enkelt av oss kan ta informerte beslutninger om alkoholbruk.

Konklusjon

Hovedkonklusjonene våre er at alkohol bidro til økt risiko for hemoragisk hjerneslag og hypertensjon, og trolig også til økt risiko for iskemisk hjerneslag og atrieflimmer, mens alkohol trolig ga en fordel i nivå av HDL-kolesterol og fibrinogen på kort sikt når man sammenliknet det med å ikke drikke alkohol.

Vi vet ikke noe om hvor lang eksponeringstid i dager, uker eller måneder som lå til grunn for den økte risikoen for hjerneslag og hypertensjon. Resultatene for biomarkørene var målt etter 4 uker, og vi kjenner ikke til langtidseffektene. Vi har ikke informasjon om studiedeltakernes alkoholvaner ved studiestart eller baseline nivå av biomarkører. Det var liten forskjell i LDL-kolesterol, totalkolesterol og triglyserider etter inntak av alkohol versus ingen alkohol i samme studieperiode. Vi har ikke studert hvilken rolle biomarkørene spiller for utvikling av hjerte- og karsykdommer og dette er heller ikke fullstendig kartlagt ifølge litteraturen.

For mange av de studerte utfallene, kan vi ønske oss en reanalysering av meta-analysene med strengere krav for å unngå heterogenitet, og da kan vi kanskje komme nærmere en konklusjon om alkoholinntak påvirker risikoen for koronarsykdom, koronar død, død av hjerne-

slag, og om alkohol påvirker flere relevante biomarkører. Det finnes allerede 196 primærstudier, og sannsynligvis flere nye, som i tilfelle bør vurderes for inklusjon i meta-analyser. En fordel ville være om man oppsummerte Nordisk forskning for seg.

Forskningen på dette feltet er beheftet med både metodiske svakheter og usikkerhet p.g.a manglende rapportering som gjør at vi for mange utfallsmål har begrenset eller svært liten tillit til resultatene. For å sikre god dokumentasjon på området, er det blant annet avgjørende at både studiepopulasjon og kontrollgruppe er definert, at alkoholeksponering (type, mengde, eksponeringstid etc.) beskrives presist, og at viktige forvekslingsfaktorer beskrives og tas hensyn til i analysene. Slike opplysninger må komme frem i primærstudiene og videreformidles i de systematiske oversiktene. Da kan vi bedre evaluere hva bruk av alkohol i ulike mengder kan bety for folks risiko for hjerte- og karsykdommer.

Vi har i dag begrenset kunnskap om eventuelle helsefordeler av alkohol, men har funnet at det var en økt risiko for hjerneslag, hypertensjon og atrieflimmer. En systematisk oppsummering av fordeler og ulemper av alkohol på hjerte- og karsykdommer, bør ses i lys av hele spekteret av alkoholvirkninger – og disse bør gjøres kjent så hver enkelt av oss kan ta informerte beslutninger om alkoholbruk.

Key messages (English)

Media reports regularly present findings from single studies showing that consumption of alcoholic beverages may decrease the risk of cardiovascular diseases (CVD). Such reports can have an effect on individuals' attitudes towards and choices related to consumption of alcoholic beverages. In order to judge these relationships fully, all the available evidence should be critically reviewed.

This review of high quality systematic reviews will enter the knowledge base intended to inform about the pros and cons of consuming alcoholic beverages (spirits, wine, beer) related to the risk of CVD.

We identified five reviews of high quality; four examined alcohol intake and risk of CVD, and one examined relationships between alcohol intake and biomarkers thought to be associated with CVD risk.

Based on the selected documentation, we conclude that in otherwise healthy persons and compared to no alcohol intake:

- daily intake of 100 g alcohol severely increased the risks of hemmorigic stroke (RR 4.7; CI 3.35 to 6.59) and hypertension (RR 4.15; CI 3.13 to 5.52), and *probably* also the risk of ischemic stroke (RR 4.37; CI 2.28 to 8.37).
- daily intake of 50 g alcohol *probably* increased the risks of hemmorigic stroke (RR 1.82; CI 1.46 to 2.82) and hypertension (RR 2.04; CI 1.77 to 2.35).
- daily intake of 25 g alcohol *probably* increased the risk of hypertension (RR 1.43; CI 1.33 to 1.53).
- daily intake of 24 g (RR 1.07; CI 1.04 to 1.10), 60 g (RR 1.42; CI 1.23 to 1.64) and 120 g (RR 2.02; CI 1.60 to 2.97) alcohol *probably* increased the risk of atrial fibrillation.
- daily intake of 24 g (RR 1.08; CI 1.04 to 1.11), 60 g (RR 1.44; CI 1.23 to 1.69) and 120 g (RR 2.02; CI 1.52 to 2.86) alcohol *probably* increased the risk of atrial fibrillation.

It was not possible, based on these reviews, to identify for how long exposure to these alcohol intake levels had been ongoing, - days, months or years, nor whether different age groups had different risks. 100 g alcohol \approx 8 glasses of wine 12 vol% or 8 bottles of 33 cl beer 4.5 vol%.

We have very little confidence in the effect estimates from the systematic reviews concerning whether alcohol intake modified the risks of coronary heart disease or coronary death, death from stroke, or the risk of atrial fibrillation.

Although the mechanisms are not well established, we have chosen to present a review which examines relationships between alcohol intake and levels of biomarkers thought to be associated with CVD risk. The documentation showed that daily intake of alcohol probably gave a slight advantage on HDL-cholesterol and on fibrinogen levels.

Title:

Relationships between intake of alcoholic beverages and the risk of cardiovascular disease

Type of publication:

Systematic review, overview over systematic reviews

A review of a clearly formulated question that uses systematic and explicit methods to identify, select, and critically appraise relevant research, and to collect and analyse data from the studies that are included in the review. Statistical methods (meta-analysis) may or may not be used to analyse and summarise the results of the included studies.

Doesn't answer everything:

- Excludes studies that fall outside of the inclusion criteria
- No health economic evaluation
- No recommendations

Publisher:

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

Updated:

Last search for studies:
January, 2012.

Peer review:

- Dag S. Thelle, professor emeritus, Institute of Basic Medical Sciences, University of Oslo
- Jørg Mørland, senior researcher at the Norwegian Institute for Public Health and professor emeritus at the University of Oslo
- Vigdis Underland og Kjetil G. Brurberg, researchers, The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

Executive summary (English)

Background

Media reports regularly present findings from single studies showing that consumption of alcoholic beverages may decrease the risk of cardiovascular diseases. Such reports can have an effect on individuals' attitudes towards and choices related to consumption of alcoholic beverages. Therefore, it is important that the information conveyed is based on sound scientific evidence.

In 2009, The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services published the report *Alcohol and cardiovascular disease - a literature search for systematic reviews* in collaboration with the Norwegian Institute of Public Health, commissioned by the The Norwegian Directorate of Health. The mission was to identify systematic reviews examining the relationship between consumption of alcoholic beverages and the risk of cardiovascular diseases. In total 34 publications were identified. The Public Health Division at the Directorate of Health has now requested an updated report. For this report we searched for literature published after the 2009 report. We judged the methodological quality of the reviews found both before and after 2009. Results from reviews of good methodological quality (based on the checklists from Norwegian Knowledge Centre for the Health Services) are presented.

Objective

We conducted a review of high methodological quality systematic reviews that summarize the available evidence regarding the relationship between the consumption of alcoholic beverages (spirits, wine, beer) and the risk of cardiovascular diseases.

Method

Librarian Mariann Mathisen developed a search strategy based on the inclusion criteria. The search was an update of a former search from January 15th 2009. The new search covered January 15th 2009 to January 2012, but combined with the former, the search covered the period from 1998 to January 2012. We searched the following databases:

- Ovid MEDLINE (R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 2009 to present
- Ovid EMBASE 2009 to present
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Cochrane and CDSR: Database of Reviews of Effects (DARE), 2009 to present
- Cochrane and CDSR: Health Technology Assessment (HTA), 2009 to present
- ISI Web of science 2009 to present

We had no language restrictions.

Two persons independently read titles and abstracts to identify eligible reviews to be examined based on the full text versions. We considered the relevance of selected articles based on the following inclusion criteria:

<i>Population</i>	Persons > 18 years of age.
<i>Exposure</i>	Consumption of alcoholic beverages (wine, spirits, beer), where the amount of alcohol was specified.
<i>Comparison</i>	Consumption of another type and/or amount of alcoholic beverages or no intake of alcohol.
<i>Outcomes</i>	Cardiovascular related mortality and/or morbidity, such as cardiovascular death, acute myocardial infarction, re-vascularization, angina pectoris, heart failure, stroke, development of diabetes. Changes in known risk factors for cardiovascular disease (such as hypertension, composition of blood lipids, diabetes, the metabolic syndrome).
<i>Study design</i>	Systematic reviews of high methodological quality.
<i>Languages</i>	English, German and Scandinavian languages were included. Systematic reviews in other languages were considered for translation.

In cases of disagreement about whether retrieved articles were relevant, we consulted a third person for clarification. Two persons assessed the quality of each systematic review by using the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services' checklist for systematic reviews. One person extracted data from the reviews and assessed the quality of the evidence of each outcome measure by the GRADE-method. Another colleague verified the data extraction and the GRADE assessments. Information regarding the baseline population risks for death, coronary heart disease, stroke and atrial fibrillation were gathered from the National Health Registry on cardiovascular disease, Statistics Norway, and from the Tromsø study.

According to our protocol, we were supposed to restrict the report to results from systematic reviews of high methodological quality. However, four of the included reviews lacked important information and we found it necessary to complement missing data through the primary studies. The reviews had incomplete data on the study population (age, sex, health status), exposure time, type of alcoholic beverages, and confounding variables.

Results

The literature search resulted in 903 unique references, of which 52 publications were retrieved for further review in full text. In addition, we reviewed the 34 articles identified in 2009. In total, twelve publications were assessed for their methodological quality. Five systematic reviews satisfied our quality criteria, four examined alcohol intake and the risk of cardiovascular diseases, and one examined relationships between alcohol intake and biomarkers associated with cardiovascular disease risk. Four of the systematic reviews were published in 2010/ 2011, while one was published in 1999 with more results published in 2000 and 2004. The five systematic reviews summarized in total 196 unique primary studies. Two of the included reviews also examined relationships between alcohol intake and other outcomes than cardiovascular diseases.

The main results of the systematic reviews were that among otherwise healthy persons and compared no alcohol intake:

- daily intake of 100 g alcohol considerably increased the risks of hemorrhagic stroke (RR 4.7; CI 3.35 to 6.59), hypertension (RR 4.15; CI 3.13 to 5.52), and probably also the risk of ischemic stroke (RR 4.37; CI 2.28 to 8.37).

- daily intake of 50 g alcohol probably increased the risks of hemmorrhagic stroke (RR 1.82; CI 1.46 to 2.82) and hypertension (RR 2.04; CI 1.77 to 2.35) .
- daily intake of 25 g alcohol daily probably increased the risk of hypertension (RR 1.43; CI 1.33 to 1.53).
- daily intake of 24 g (RR 1.07; CI 1.04 to 1.10), 60 g (RR 1.42; CI 1.23 to 1.64) and 120 g (RR 2.02; CI 1.60 to 2.97) alcohol probably increased the risk of atrial fibrillation in women.
- daily intake of 24 g (RR 1.08; CI 1.04 to 1.11), 60 g (RR 1.44; CI 1.23 to 1.69) and 120 g (RR 2.02; CI 1.52 to 2.86) alcohol probably increased the risk of of atrial fibrillation in men.

The risk of hemmorrhagic stroke, hypertension and atrial fibrillation increased with higher alcohol intake levels.

It was not possible to identify for how long exposure to these alcohol intake levels had been ongoing, - days, months or years, nor whether the two sexes (except for atrial fibrillation) or age groups had different risks.

100 g alcohol \approx 8 glasses of wine 12 vol% or 8 bottles of 33 cl beer 4.5 vol%. Most of the studies documented self-reported consumption of alcoholic beverages.

We have very little confidence in the effect estimates presented in the reviews of how alcohol intake may modify the risk of coronary artery disease or coronary death, death from stroke, or atrial fibrillation.

For some of the outcomes, the reviews presented sensitivity analyses to examine whether the effect of alcohol exposure on cardiovascular disease risk differed between the sexes, for former alcoholics, and lifetime abstainers. These analyses included adjustments for confounding factors, but the reviews present insufficient information about these factors. The documentation is too limited for any consideration of whether different types of alcoholic beverages may have dissimilar effects on the outcomes.

The documentation on biomarkers for cardiovascular diseases showed that among otherwise healthy persons and compared to no alcohol intake:

- daily intake of on average 33 g (10 to 75) alcohol probably posed a slight advantage (higher) on HDL-cholesterol levels (MD 0.100 mmol/l; CI 0.072 to 0.128) after on average 4 weeks of exposure.
- daily intake of on average 25 g (15 to 35) alcohol probably posed a slight advantage (lower) on fibrinogen levels (MD -0.208 g/l; CI -0.308 to -0.109) after on average of 4 weeks of exposure.
- daily intake of 12 to 75 g of alcohol probably made little or no difference to LDL-cholesterol, total cholesterol and triglycerides levels after on average 4 weeks of exposure.

The documentation found in the systematic reviews is too limited to conclude whether daily alcohol intake modifies the biomarkers apolipoprotein A1, lp(a)lipoprotein, C reactive protein (CRP), interleukin 6, tumor necrosis factor α , plasminogen activator inhibitor, tissue-plasminogen activator and/or adiponectin.

Discussion

Our purpose was to critically examine and summarize the results of systematic reviews that assess the relationship between alcohol intake and cardiovascular diseases. Based on the available research, we concluded that alcohol intake increased the risks of both haemor-

rhagic stroke and hypertension, and probably the risks of ischemic stroke and atrial fibrillation as well. However, we do not know whether these risks increased after days, months or years of alcohol exposure.

We further conclude that alcohol intake probably gave a slight advantage on HDL-cholesterol and fibrinogen levels after four weeks of exposure compared to abstinence an equally long period. Higher levels of HDL-cholesterol and lower levels of fibrinogen are thought to be associated with lower risk of coronary heart disease. However, the importance of these biomarkers on cardiovascular disease risk is not fully established.

Concerning death from coronary heart disease, death from stroke, and relevant biomarkers, the research documentation was too weak to draw conclusions on whether alcohol exposure changed disease risk or mediators. Both methodological considerations and lack of documentation limit our confidence in these results. There may still be a real relationship between alcohol and these outcomes. However, based on the present research findings we cannot conclude whether alcohol modify the risks of these diseases or relevant biomarkers.

Through evaluation of the five reviews, we identified inadequate documentation that hamper interpretation of the results. Particularly there was missing information regarding the studied populations and controls (healthy or sick, age, ethnicity), time at risk (duration of alcohol exposure), type of alcoholic beverages consumed and adjustment for confounders in the analyses. We searched for this information in the primary studies and found that methodological weaknesses and lack of information were persistent from the primary studies into the systematic reviews. Moreover, the systematic reviews had to some extent merged heterogeneous studies in the analyses. With in total 196 primary studies, it should be possible to perform meta-analyses that explores heterogeneity to the results – analyses that can allow us to have greater confidence in the merged effect estimates.

The current knowledge about health benefits from alcohol intake on cardiovascular disease risk is limited, but we know about harms such as stroke, hypertension and atrial fibrillation. Experts in the field need to judge whether further investments in studies exploring these relationships are warranted. In drug trials, the researchers are required to report potentially side effects. It is important to give balanced information about both benefits and harms. The same should also be expected from studies of alcohol intake and cardiovascular disease risk. Systematic reviews on these issues should report on the whole spectrum of effects from alcohol intake – and these should be communicated so the public can make informed decisions regarding their own alcohol consumption.

Conclusion

Our main conclusion is that alcohol intake increased the risks of haemorrhagic stroke and hypertension in otherwise healthy persons, and probably the risks of ischemic stroke and atrial fibrillation, while alcohol probably mediated a modest advantage on HDL-cholesterol and fibrinogen levels after an average of four weeks of exposure compared to no alcohol intake.

We do not know if the duration of the exposure, - days, months or years, was of importance for the estimated increased risks of stroke, hypertension or atrial fibrillation. The results on biomarkers were measured after on average 4 weeks, and we know little about the long-term effects. We do not have information on the study participants' baseline drinking habits, nor their baseline levels of biomarkers. There was minimal changes in LDL-cholesterol, total-cholesterol and triglyceride levels after alcohol exposure versus no alcohol exposure. We have not summarised how these biomarkers may affect risk of cardiovascular diseases, but the research literature point to that this relationship is not fully established.

For several of the studied outcomes, we request reanalysed meta-analyses with stricter inclusion criteria to avoid problems of heterogeneity. Such analyses may contribute to more solid conclusions on how alcohol intake affects the risks of coronary heart disease and death and stroke-related death, as well as a number of relevant biomarkers. The available 196 primary studies and probably more recently published studies as well, should be well fit for this purpose.

This field of research field is burdened with methodological weaknesses and incomplete reporting, which means that we have limited or very little confidence in the effect estimates presented for many of the outcomes. To ensure thorough documentation in the future, it is crucial that both the study population and the control group are well defined, that alcohol exposure (type of beverage, quantity, exposure time etc.) is described accurately, and that important confounding variables are specified and taken into account in the analyses – both in the primary studies and further into the systematic reviews. Only then, we can describe a more complete picture of how various intakes of alcohol may affect people's risk of cardiovascular disease.

We conclude that the knowledge on benefits from alcohol exposure on cardiovascular disease is limited, however we did find that there was an association between alcohol consumption and increased risk of stroke, hypertension and atrial fibrillation. A systematic review of pros and cons from alcohol intake on cardiovascular disease should be reported along with the whole spectrum of effects from alcohol intake – and such form the basis for each one of us to take informed decisions related to consumption of alcoholic beverages.

Innhold

HOVEDFUNN	2
SAMMENDRAG	3
Bakgrunn	3
Metode	3
Resultat	4
Diskusjon	5
Konklusjon	6
KEY MESSAGES (ENGLISH)	8
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	9
Background	9
Objective	9
Method	9
Results	10
Discussion	11
Conclusion	12
INNHold	14
FORORD	16
PROBLEMSTILLING	17
BEGREPSAVKLARINGER	18
INNLEDNING	21
Hjerte- og karsykdommer	21
Alkohol og hjerte- og karsykdommer	22
Forklaringsmodeller: Alkohol og hjerte- og karsykdommer	23
Alkoholbruk – null / lite / moderat /mye	25
Alkohol i media	25
Systematisk oppsummering av forskningskunnskap	26
METODE	27
Litteratursøking	27
Inklusjonskriterier	27
Utvelging og kvalitetsvurdering av systematiske oversikter	28

Dataauthenting og -sammenstilling	28
GRADE-vurderinger av utfall	29
Innhenting og bruk av primærstudier	30
Fagfellevurderinger	30
RESULTAT	31
Litteratursøket	31
Håndtering av innhentet litteratur	32
Inkluderte systematiske oversikter	32
Kategorisering av alkoholinntak	33
Alkohol og koronar hjertesykdom	34
Alkohol og hjerneslag (iskemisk eller hemoragisk)	39
Alkohol og atrieflimmer	45
Alkohol og hypertensjon	47
Alkohol og biologiske markører	48
Supplerende informasjon om primærstudiene inkludert i de systematiske oversiktene	53
DISKUSJON	55
Diskusjon av hovedresultater	55
Diskusjon om kvalitet og tillit til effektestimaterne	57
Forskningsmessige utfordringer ved studier av sammenhengen mellom alkohol og hjerte- og karsykdommer	60
Styrker og begrensninger ved denne oversikten over systematiske oversikter	61
Oppsummering	62
KONKLUSJON	64
REFERANSER	66
VEDLEGG 1, SØKESTRATEGIER	71
VEDLEGG 2, INKLUSJONSSKJEMA	77
VEDLEGG 3, VURDERING AV METODISK KVALITET AV SYSTEMATISKE OVERSIKTER	78
VEDLEGG 4, EKSKLUDERTE STUDIER	80
VEDLEGG 5, INKLUDERTE STUDIER	87
VEDLEGG 6, SUPPLERENDE TABELLER (RESULTATER)	102
VEDLEGG 7, PRIMÆRSTUDIER I SYSTEMATISKE OVERSIKTER	106

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i oppdrag fra Helsedirektoratet å oppsummere tilgjengelig forskning om sammenhengen mellom alkohol og hjerte- og karsykdommer.

Denne oversikten over systematiske oversikter er tenkt som del av dokumentasjonsgrunnlaget for informasjon som formidles til befolkningen generelt. Videre er oversikten ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene. I møtet med den enkelte pasient må forskningsbasert dokumentasjon ses i sammenheng med andre relevante forhold, pasientenes behov og egne kliniske erfaringer.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Prosjektleder: Ingeborg B. Lidal, seniorrådgiver, Kunnskapssenteret
- Prosjektmedarbeider: Eva Denison, forsker, Kunnskapssenteret
- Prosjektmedarbeider: Mariann Mathisen, forskningsbibliotekar, Kunnskapssenteret

Takk til eksterne fagfellevurderere:

- Dag S. Thelle, professor emeritus, Avd. for biostatistikk, Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo
- Jørg Mørland, seniorforsker ved Nasjonalt folkehelseinstitutt og professor emeritus ved Universitetet i Oslo
- Hege Kornør, forsker I, Regionsenter for barn og unges psykiske helse, Helseregion Øst og Sør (RBUP Øst og Sør), som vurderte vår protokoll

Takk til Vigdis Underland og Kjetil G. Brurberg, forskere ved Kunnskapssenteret, for intern fagfellevurdering. Takk til Jan Odgaard-Jensen for rådgivning ved vurdering og tolkning av statistiske analyser.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Gunn E. Vist
Seksjonsleder

Ingeborg B. Lidal
Prosjektleder

Problemstilling

Med utgangspunkt i rapporten *Alkohol og hjertesykdom – litteratursøk etter systematiske oversikter* fra 2009, har vi gjort et oppdatert litteratursøk og presentert resultatene fra systematiske oversikter om:

- Sammenhengen mellom bruk av alkoholholdige drikker og hjerte- og karsykdom
- Sammenhengen mellom bruk av alkoholholdige drikker og biomarkører som kan øke risiko for hjerte- og karsykdom

Begrepsavklaringer

Begrep	Forklaring
<i>Alkohol / alkoholholdig drikke</i>	I dagligtalen og i denne rapporten brukes "alkohol" synonymt med etanol. Med alkoholholdig drikke menes drikkevarer som inneholder etanol.
<i>Alkoholenhet (AE)</i>	En alkoholenhet er i Norge definert som 15 ml (12,8 g) ren alkohol, og tilsvarer omtrent én flaske (33 cl) pils på 4,5 vol % eller "rusbrus" på 4-5 vol %, ett glass (15 cl) vin på 12 vol %, ett lite glass (7,5 cl) sterkvin 20 vol %, ett lite glass (4 cl) brennevin 40 vol %, omtrent to flasker lettøl 2,5 vol %. (Kilder: Folkehelseinstituttet (1))
<i>Atrieflimmer</i>	Forkammerflimmer eller atrieflimmer er når hjertet slår uregelmessig, og for fort. Dette skjer når hjertemuskulaturen får for mange signaler på en gang. Pulsen kan øke til over 140 slag/minuttet under anfallet. http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/brosjyrer/atrieflimmer
<i>Avholdsperson</i>	En person som ikke drikker alkohol
<i>Brennevin</i>	Alle drikker som inneholder mer enn 22 volumprosent alkohol regnes som brennevin. Dersom drikk som inneholder brennevin, er svakere enn 22 volumprosent, følger den reglene for vin bare dersom det dreier seg om et selvstendig produkt. http://www.regjeringen.no/nb/dep/ad/dok/regpubl/otprp/19961997/otprp-nr-7-1996-97-/11/1.html?id=299049
<i>Cerebrovaskulære sykdommer</i>	Karsykdommer i hjernen, inkludert hjerneslag.
<i>Effekttestimat</i>	Effekttestimat er størrelsen på effektmålet. Som oftest presenteres det sammen med det tilhørende konfidensintervallet som mål på usikkerheten i estimatet, og/eller p-verdi. Ut fra dette får vi informasjon om resultatene.
<i>Effektmål</i>	Mål for effekt, f.eks. relativ risiko, odds ratio, "numbers needed to treat," standardisert gjennomsnittlig forskjell eller vektet gjennomsnittlig forskjell.
<i>Forvekslingsfaktor (konfunderende faktor)</i>	En variabel som er relatert til både den variabel som studeres og til utfallet som er målt i studien, og således påvirker resultatene når årsakssammenhenger studeres. Det er ikke en mellomliggende variabel, men en variabel som skaper tilsynelatende sammenheng eller skjuler en sann sammenheng mellom eksposisjon og utfall.
<i>Hemoragisk hjerneslag</i>	Et hjerneslag som forårsakes av at en blodåre i hjernen sprekker og gir blødning. Denne typen hjerneslag er betydelig mindre vanlig enn iskemisk hjerneslag (infarkt), og utgjør kun 10-15% av alle hjerneslag.
<i>Hjerte- og karsykdommer</i>	Hjerte- og karsykdommer eller kardiovaskulære sykdommer er en gruppe sykdommer som omfatter hjertet og blodårer: <i>Perifer arteriell sykdom:</i> Sykdommer i blodårer som forsyner armer og ben, inkludert claudicatio intermittens. <i>Koronar hjertesykdom/Iskemisk hjertesykdom:</i> Angina pectoris og hjerteinfarkt. <i>Cerebrovaskulære sykdommer:</i> Sykdommer i hjernens blodårer inkludert hjerneslag.

<i>Iskemisk hjerneslag</i>	Et hjerneslag som vanligvis forårsakes av at en blodpropp tetter en arterie i hjernen. Blodtilførselen til deler av hjernen blir helt eller delvis blokkert. Denne typen hjerneslag er betydelig mer vanlig enn hemoragisk hjerneslag (blødning), og utgjør nærmere 90 % av alle hjerneslag.
<i>Iskemisk hjertesykdom</i>	Tilstander der det oppstår for lavt oksygentilførsel til hjertemuskelen. Skyldes nedsatt blodtilførsel til hjertemuskelen på grunn av forsnevring eller tilstopping av hjertets kransarterier. Vanligst er angina pectoris ("hjertekrampe") og hjerteinfarkt.
<i>Kardiovaskulær</i>	Relatert til hjerte- og karsystemet.
<i>Kohortstudie</i>	Studie der man følger en gruppe mennesker over tid og ser hvem som utvikler sykdom. Kohortstudien er en av de sentrale epidemiologiske metodene. Det viktigste målet med en kohortstudie er å identifisere årsaker til sykdom. En kohortstudie er et observerende, prospektivt design.
<i>Koronar hjertesykdom</i>	Se Iskemisk hjertesykdom.
<i>Kvalitet på dokumentasjonen</i>	En rangering av kvaliteten på kunnskapsgrunnlaget som uttrykker i hvilken grad en kan stole på konklusjonene. Instrumentet GRADE brukes ofte for dette formålet (www.gradeworkinggroup.org).
<i>Meta-analyse</i>	Statistisk teknikk for å slå sammen resultater fra enkeltstudier. Meta-analyser kan gi mer presise effektestimater.
<i>Metodisk kvalitet – systematiske oversikter</i>	Når vi angir den metodiske kvaliteten på en systematisk oversikt er dette basert på ulike sjekkpunkter som sier noe om hvordan den systematiske oversikten er utført. Vi ønsker å forsikre oss om at alle relevante studier er identifisert og inkludert, og at forfatterne har gjort vurdering av kvalitet eller eventuelle systematiske feil i de studiene de har inkludert. Ved hjelp av sjekklister klassifiserer vi oversiktene i høy, middels eller mangelfull kvalitet. Sjekkliste for vurdering av systematiske oversikters metodiske kvalitet finnes på Kunnskaps-senterets hjemmesider http://www.kunnskapscenteret.no . I oppsummering av systematiske oversikter vurderer vi i utgangspunktet ikke selv kvaliteten eller risiko for systematiske feil i primærstudiene som er inkludert i oversikten. Her bruker vi oversiktsforfatterens vurderinger.
<i>Observasjonsstudier</i>	Studiedesign kan deles inn i to hovedkategorier: Randomiserte kontrollerte studier (RCT) og observasjonsstudier. Observasjonsstudier er ofte kohort- eller kasus-kontrollstudier, og viktigste mål er å identifisere årsaker til sykdom i motsetning til RCT som studerer effekt av tiltak.
<i>Oversikt over oversikter (OoO)</i>	En oversikt som på systematisk vis søker å identifisere og oppsummere systematiske oversikter som svarer på et spesifikt forskningsspørsmål.
<i>PICO</i>	Akronym for Patient-Intervention-Comparison-Outcome. Brukes som et hjelpemiddel for å dele opp og systematisere spørsmål på. Vi kaller denne prosessen for å utarbeide et PICO-spørsmål.
<i>Randomisering</i>	Den prosess som tilfeldig fordeler deltakere til en av armene i en kontrollert eksperimentell studie. Randomiseringsprosessen består av genereringen av en tilfeldig sekvens, og dens implementering. Ideelt sett skal de som inkluderer deltakere i en studie ikke vite sekvensen (skjult allokering).
<i>Randomisert kontrollert studie (RCT)</i>	En studiemetode der deltakerne fordeles tilfeldig (randomiseres) til ulike grupper. Hensikten er at gruppene som skal sammenlignes er så like som mulig.
<i>Relativ risiko (RR)</i>	Forholdet mellom risikoen i to grupper. I tiltaksstudier er dette risikoen i tiltaksgruppen delt på risikoen i kontrollgruppen. En relativ risiko på 1 indikerer at det ikke er forskjell på de to gruppene. For uønskede utfall indikerer en

	relativ risiko < 1 at tiltaket er effektivt for å redusere risikoen for dette utfallet.
<i>Risiko for systematiske feil</i>	(se <i>Vurdering av systematiske feil i primærstudier</i>)
<i>Statistisk signifikans</i>	Et resultat som det er usannsynlig er fremkommet ved tilfeldigheter. Den vanlige grense for denne vurderingen er at resultatet, eller mer ekstreme resultater, ville forekomme med en sannsynlighet mindre enn 5 % hvis nullhypotesen var sann. Statistiske tester gir en p-verdi som brukes for å uttrykke dette.
<i>Systematisk oversikt</i>	En oversikt som søker å fange opp all empirisk forskning for å svare på et spesifikt forskningsspørsmål. En systematisk oversikt skal ha klare forhåndsdefinerte inklusjonskriterier, en eksplisitt og reproducerbar metodologi, et systematisk litteratursøk, evaluering av validitet av inkluderte studier og en systematisk presentasjon av resultater. Se også punktet metodisk kvalitet – systematiske oversikter.
<i>Vin</i>	Drikk tilvirket av druesaft gjennom alkoholgjæring. Likt med vin regnes også sterkvin, dvs. vin tilsatt tilvirket alkohol (alkohol framstilt ved destillasjon eller annen teknisk prosess) og drikk tilvirket av frukt, bær eller plantesaft gjennom gjæring. Mjød (produsert av en gjæret blanding av honning og vann), og cider (basert på gjæret eple- eller pæresaft), er omfattet av vindefinisjonen. Det er en forutsetning at drikken inneholder mindre enn 22 volumprosent alkohol. http://www.regjeringen.no/nb/dep/ad/dok/regpubl/ot-prp/19961997/otprp-nr-7-1996-97-/11/1.html?id=299049
<i>Vurdering av systematiske feil i primærstudier</i>	<p>Hensikten med å vurdere risiko for systematiske feil, er å angi i hvilken grad vi kan stole på resultatene.</p> <p>For vurdering av effektstudier benytter vi et sett av kriterier beskrevet i The Cochrane Handbook, kalt "Risk of bias". Kriteriene brukes for en kritisk vurdering av kjente kilder for systematiske feil (for eksempel generering av randomiseringssekvens, skjult fordeling til grupper, blinding og vurdering av ufullstendige data eller manglende rapportering om utfallsmålene).</p> <p>Når vi oppsummerer primærstudier, vurderer vi risiko for systematiske feil for hvert enkelt av de viktigste utfallsmålene. Slik kan vi vurdere informasjon om risiko for systematiske feil for det enkelte utfallsmålet som forklaring på at forskjellige studier eventuelt har ulike resultater. (se detaljer http://www.cochrane.org/ og http://www.kunnskapssenteret.no.)</p>

Innledning

Teorien om at alkohol kan være sunt for hjertet diskuteres ofte – så vel i forskningsmiljøer som i media. “Hvorfor har ideen om at alkohol er sunt fått så ekstremt gjennomslag? Opplagt fordi vi liker budskapet. Men også fordi vin ukritisk er blitt en del av kultur- og livsstil-stoffet i avisene, symbolsk assosiert med god mat, aktivitet og spennende reiser” hevdet en kronikkforfatter i Aftenposten i juli i 2012 (2). Stemmer påstanden om at alkohol reduserer risikoen for hjerte- og kar-relaterte sykdommer og død?

Hjerte- og karsykdommer

Hjerte- og karsykdom omfatter først og fremst hjerteinfarkt, hjerneslag og andre sykdommer i blodårene (karsykdommer). I følge Verdens helseorganisasjon (WHO 2008) er iskemisk hjertesykdom (sykdom som skyldes nedsatt blodtilførsel til hjertemuskelen på grunn av forsnævring eller tilstopping av hjertets kransarterier) vår tids vanligste dødsårsak og er årsak til 12,8 % av alle dødsfall på verdensbasis (3). Cerebrovaskulære lidelser (karsykdommer i hjernen som hjerneslag p.g.a iskemi/ nedsatt blodtilførsel eller hjerneslag p.g.a hemoragi/blødning) står for 10,8 % av alle dødsfall (3).

Hjerte- og karsykdom er vår største gruppe av folkesykdommer og medfører betydelig ressursbruk i helse- og omsorgstjenestene (<http://www.fhi.no/>), og er blant de hyppigste årsakene til sykehusopphold i Norge med nærmere 116 000 døgnopphold av litt over 861 000 døgnopphold i 2011. Imidlertid viser resultater fra blant annet HUNT 3, at forekomst av hjerte- og karsykdom generelt er i tilbakegang i Norge (4;5). Samtidig kan vi vise til at levealderen øker og at dette blant annet henger sammen med redusert dødelighet av hjerte- og karsykdommer gjennom mange år (6).

I Norge har man utarbeidet nasjonale faglige retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer (2009) (7). Ikke-medikamentelle tiltak er sentrert rundt livsstil og inkluderer fokus på bedre kosthold, økt fysisk aktivitet og endring i bruk av stimulantia (røyking, rusmidler). Medikamentelle tiltak inkluderer blodtryksregulerende medisiner, lipidsenkende medisiner og medikamenter for å behandle hjerterytmeforstyrrelser. De fleste tiltakene er veldokumenterte og etablerte. Det har i mange tiår vært svært stor interesse i å finne beste mulige måter å forebygge hjerte- og karsykdommer på. Det er nå etablert kommunale frisklivsentraler i mer enn 130 av landets kommuner, som er et tilbud som skal gi råd og hjelpe enkeltindividet i å intervensere på egen livsstil. Frisklivstilbudet er et virkemiddel som kan tenkes å bidra i forebygging av hjerte- og karsykdommer (8).

I desember 2011, ble Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser (Hjerte- og karregisterforskriften) vedtatt (9). Registeret vil gi oversikt over forekomst og utvikling av nye tilfeller av hjerte- og karsykdom i befolkningen. Det vil også gi grunnlag for å finne årsakssammenhenger og heve kvaliteten på helsehjelpen, forskningsbasert kunnskap for forebyggende arbeid og for styring av helsetjenesten. Registeret vil dessuten være basis for løpende analyser av nasjonale kvalitetsindikatorer for sammenlikninger mellom sykehus, og derved gi bedre grunnlag for sykehusvalg. Folkehelseinstituttet er databehandlingsansvarlig for registeret (10).

Alkohol og hjerte- og karsykdommer

I 2008 sammenfattet forskere ved Kunnskapssenteret en oversikt over systematiske oversikter med fokus på ikke-medikamentelle tiltak for å redusere risiko for hjerte- og karsykdommer (11). De fant omfattende dokumentasjon fra systematiske oversikter over effektene av en rekke ulike ikke-medikamentelle tiltak for å endre livsstil og redusere risiko for hjerte- og karsykdom. Resultatene viste at mange tiltak kan ha positiv effekt på livsstilsfaktorer som er knyttet til risiko for hjerte- og karsykdommer, som røyking, fysisk inaktivitet, overvekt og uheldig kosthold. Forfatterne rapporterte også at en kaskontroll-studie i 52 land identifiserte ni faktorer som forklarte 90 % av risikoen for hjerteinfarkt blant menn, og 94 % blant kvinner globalt (12). De ni risikofaktorene var røyking, hypertensjon, diabetes, abdominal fedme, psykososialt stress, forhøyede lipidnivåer i blodet, uregelmessig inntak av frukt og grønnsaker, nullinntak av alkohol og mangel på regelmessig fysisk aktivitet.

I rapporten “Global status report on noncommunicable diseases 2010” (13), skriver Verdens helseorganisasjon (WHO) at ikke-smittsomme sykdommer i stor grad er forårsaket av fire atferdsmessige risikoelementer, nemlig bruk av tobakk, usunt kosthold, utilstrekkelig fysisk aktivitet og skadelig bruk av alkohol. Det hevdes at det er direkte sammenheng mellom stort alkoholforbruk og økt risiko for enkelte krefttyper, leversykdom og hjerte- og karlidelser. Det presiseres at det er en kompleks sammenhengen mellom alkohol og iskemisk hjertesykdom og alkohol og cerebrovaskulære lidelser; forholdet avhenger både av mengde og mønster av alkoholkonsum. I tillegg henviser WHO til at epidemiologiske data, først og fremst fra høyinntektsland, antyder at et lavrisiko-mønster i alkoholkonsum kan ha en fordelaktig effekt på enkelte sykdomsutfall i noen deler av befolkningen, men at slike effekter forsvinner ved episoder av stort alkoholkonsum.

Omtrent 4 % av tilfeller av alle dødsfall på verdensbasis er relatert til alkohol (13). De fleste alkoholrelaterte dødsfall er forårsaket av skader, kreft, hjerte- og karsykdommer og skrumplever (cirrhose). Alkohol er den tredje største risikofaktor for sykdom i den vestlige delen av verden (WHO, 2011) (14).

I flere land, blant annet i Australia og i Canada er det vedtatt såkalte ”low-risk drinking guidelines” som et skritt i retning av nasjonal alkoholstrategi (15). Som et eksempel, nevnes at de kanadiske anbefalingene angivelig er basert på kunnskap for å minimere risiko for langtids sykdom, å minimere risiko for skader som for eksempel ulykker, og kunnskap relatert til alkoholbruk under svangerskap. I retningslinjene gis estimerte endringer i risiko for tidlig død og risiko for utvalgte sykdommer, inkludert hjerte- og karsykdommer – som funksjon av gjennomsnittlig alkoholkonsum per dag.

I 2011 publisert tidsskriftet Stroke “Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/ American stroke association” – en oversikt over kunnskap om risikofaktorer for slag og anbefalinger for å redusere risikoen for slik sykdom (16). Den konkluderte med at det i observasjonsstudier er funnet en assosiasjon mellom “lavt” til “moderat” alkoholkonsum og redusert risiko for hjerneslag, mens “stort” alkoholforbruk øker hjerneslagrisikoen. Videre viste artikkelen til at det mangler prospektive randomiserte kontrollerte studier på feltet og at slike studier vanskelig kan gjennomføres p.g.a risikoen for alkoholavhengighet.

Det å studere effekt av alkohol på hjerte- og arsykdommer er omdiskutert grunnet etiske aspekter. En rekke ulemper med alkoholbruk, som for eksempel innvirkning på mentale egenskaper, risiko for avhengighetsutvikling og risiko for utvikling av andre negative helseeffekter, gjør at de fleste hevder at randomiserte kontrollerte studier der én gruppe får alkohol som tiltak, vil være uetisk å gjennomføre over en lengre periode (17;18). Når det gjelder levevaner som røyking, alkoholbruk, fysisk aktivitet og kostvaner vil vi ha problemer med å gjennomføre randomiserte kontrollerte forsøk som er tilstrekkelig langvarige og omfattende til å kunne få valide kunnskaper om effekten på harde endepunkter (sykdom, død). Det å gjøre kontrollerte studier og å “blinde” studiedeltakere til alkohol, vil dessuten nærmest være umulig p.g.a smak og fysiologiske effekter av alkohol. Det har imidlertid blitt gjennomført en rekke studier med ulike typer design der man har forsøkt å studere sammenhenger mellom inntak av alkohol og utvikling av hjerte- og karsykdommer – inkludert alkoholens innvirkning på mekanismer i kroppen som er assosiert med å påvirke hjerte- og kar systemet på en helsemessig gunstig eller ugunstig måte. Enkelte av disse studiene har fått mye oppmerksomhet (19;20).

Epidemiologiske studier kan påvise statistiske sammenhenger mellom eksponering (for eksempel alkohol) og helseutfall (for eksempel hjerteinfarkt). Det store spørsmålet er gjerne hvorvidt slike assosiasjoner gjenspeiler en kausal sammenheng – årsak og virkning. Alternative forklaringer på slike assosiasjoner kan være at skyldes tilfeldigheter, at det er systematiske feil i de aktuelle studiene, eller at såkalte forvekslingsfaktorer (confounders) har påvirket resultatene. Dersom det røykes mer blant dem som drikker mer kan man bli lurt til å tro at alkohol forårsaker lungekreft, dersom det ikke tas høyde for røyking som forvekslingsfaktor i analysene. Noen av forvekslingsfaktorene som det er viktig å ta hensyn til i studier av sammenhengen mellom alkohol og hjerte- og karsykdommer er alder, kosthold, kroppsmasseindeks (KMI / BMI), diabetes, røyking og fysisk aktivitet. Det er utviklet statistiske metoder for å justere for forvekslingsfaktorer – multippel regresjonsanalyser er mest brukt i så måte. Faktorer som hypertensjon og lipidsammensetningen i blodet regnes som mediatorer og ikke som forvekslingsfaktorer (21).

Forklaringsmodeller: Alkohol og hjerte- og karsykdommer

Dose-respons forhold mellom alkohol og risiko for fatale utfall av koronar hjertesykdom har av mange blitt vist å være *J*-formet (22). Det vil si at forekomst av tilfeller avtar ved lave doser alkohol sammenliknet med ingen alkohol, når et bunnpunkt, og at forekomsten gradvis øker når alkoholdosene tiltar over en viss mengde. Ved økende alkoholdoser vil risiko for mortalitet etter hvert passere og bli større enn utgangspunktet (ingen alkoholbruk) (22).

De siste 10-12 årene har det vært stor aktivitet i forhold til å studere ulike biologiske forklaringsmodeller for å finne mekanismer som viser hvordan alkohol kan påvirke hjerte- og karsykdom. For eksempel har det vært hevdet at det kan være en sammenheng mellom alkoholinntak og koronarsykdom via mekanismer som fører til endring i konsentrasjon av lipider (fettstoffer) og koagulasjonsfaktorer (faktorer som påvirker levring av blodet). Imidlertid er mekanismene for endring i nivå av biomarkørene, inkludert økningen av HDL-kolesterol, ikke godt klarlagt (23).

Nye studier har også undersøkt effekt av alkohol på inflammasjon (betennelsesprosesser) og cellefunksjon i åreveggen (endotelial cellefunksjon) og nivåene av hormoner som Leptin og Acylation stimulerende protein (ASP) og Adiponectin. Aterosklerose (åreforkalkning), som er årsak til koronar hjertesykdom og iskemisk hjerneslag, er en sykdom som gir kronisk lavgradig inflammasjon (betennelsesprosess) i åreveggen. Høyt nivå av inflammatoriske biomarkører assosieres med risiko for hjerte- og karsykdom. Magnus og medarbeidere skriver imidlertid at korttids intervensjonsstudier som har undersøkt sammenhenger som skissert over, ofte ikke har målt kardiovaskulære (hjerte-kar) endepunkter (24).

I en fersk norsk prospektiv studie (Cohort of Norway, CONOR) (24), testet man hypotesen om at moderat alkoholinntak har en beskyttende effekt på utvikling av hjerte- og karsykdommer ved å øke serum-nivået av det "gode kolesterolet", high-density lipoprotein (HDL) kolesterol. Nær 150 000 nordmenn deltok mellom 1994 til 2003. Konklusjon var at serum-nivået av HDL-kolesterol ikke er en viktig faktor i en mulig årsakssammenheng mellom moderat alkohol konsum og koronar hjertesykdom. Forfatterne fremhevet viktigheten av å studere andre mulige mekanismer som kan forklare en beskyttende effekt av moderat alkoholinntak på hjerte- og karsykdommer. Deres funn er dermed ikke i tråd med svært mange studier på feltet, som har indikert at moderat alkoholinntak har en beskyttende effekt på utvikling av hjerte- og karsykdommer via økt HDL-kolesterol. En lederartikkel i tidsskriftet "Circulation" (12) understreket viktigheten av dokumentasjonen til Magnus og medarbeidere: *"This article is important for several reasons. First, there is a well-known publication bias against negative findings, which can result in overestimation of effect magnitude. Second, the study may reveal important heterogeneity in the alcohol-HDL-mortality interactions across populations. The authors point out potentially important differences between their Norwegian population and other European and American populations, not the least of which may be the genetic milieu in which the interactions operate. Third, the disparate results between this and other studies may prompt further investigation of the impact on CHD (coronary heart disease) risk of the effects of alcohol on functional properties of specific HDL populations or pathways influencing HDL-metabolism"* Dette utdraget fra lederartikkelen oppsummerer kort noe av kompleksiteten på feltet, og demonstrerer behovet for systematisk oppsummering som evaluerer forskningsdokumentasjonen om mulige sammenhenger mellom alkohol og hjerte- og karsykdommer.

Forskere har også undersøkt om moderat alkoholinntak øker koronar mikrosirkulasjonen og minsker blodets viskositet (25), men det er ikke funnet hold for at eventuelle gunstige effekter av alkohol på utvikling av hjertesykdom har sammenheng med dette.

Alkoholbruk – null / lite / moderat / mye

Forskere indikerer at det å drikke en viss mengde alkohol hver dag kan øke risikoen for tidlig død av noen tilstander/årsaker, mens det kan redusere risikoen for enkelte andre diagnoser (26). Det å finne den mengden og varigheten av alkohol som gir den gunstigste balansen for å oppnå helsefordeler og unngå ulemper, er svært komplisert.

Alkoholforbruk kategoriseres ofte i dagligtalen som null, lite, moderat eller mye (stort). De samme begrepene benyttes gjerne av media og også av forskere. Det er vanskelig å finne en eksakt definisjon på slike mengdebegrep, og mengdebegrepene er ofte mangelfullt definert i litteraturen. Definisjonen av én standard drink kan variere både innenfor ett land og mellom ulike land – som for eksempel mellom USA (14 – 15 g alkohol), Storbritannia (8 g alkohol) og Japan (19,75 g alkohol) (23). Det er også kjent at kvinner og menn forbrenner alkohol ulikt. Lite i én sammenheng kan være mye i en annen sammenheng: Lite eller moderat alkoholforbruk kan likevel være for mye for gravide, ulike sykdomstilstander inkludert alkoholisme, personer som benytter visse typer medikamenter, – og selvfølgelig for barn og ungdom. Ved mengdeangivelser er det også viktig å definere om man snakker om enkeltinntak eller om et daglig alkoholinntak over lengre tid.

Flere land har offisielle anbefalinger for alkoholbruk, og der benyttes begrepet “lav-risiko-forbruk” (26;27). Anbefalingene differensierer blant annet i forhold til alkoholbruk og alder, kjønn, om man er gravid eller ønsker å bli gravid, om man skal benytte bil eller krevende instrumenter/verktøy, helsetilstand/om man lider av alvorlig fysisk eller psykisk sykdom eller alkoholavhengighet. Det gis også anbefalinger om alkoholbruk for å redusere risikoen for alkoholrelatert sykdom/skade i et livsløpsperspektiv, og anbefalinger om alkoholmengde per inntak/episode for å redusere risikoen for akutte hendelser/skader (27).

I denne oversikten over systematiske oversikter har vi valgt å bruke de begrepene som oversiktsforfatterne selv har benyttet for å beskrive mengden av alkoholinntak. Det kommer ikke alltid klart frem hvilke mengder i gram som tilsvarer lite, moderat eller stort alkoholinntak. Det kommer heller ikke alltid klart frem over hvor lang tid studiepopulasjonene og kontrollgruppene har vært eksponert/ikke eksponert for de aktuelle alkoholmengdene, eller om det har vært endringer i inntak grunnet sykdom eller alkoholisme.

Alkohol i media

Det ble foretatt en utredning om alkohol og hjerte- og karsykdom i regi av Rusmiddeldirektoratet i 1998 (28), der man skrev at: "Selv om det på dette området fortsatt knytter seg en del usikkerhet" ... "er det" "mer sannsynlig enn ikke at det er en sammenheng mellom jevnt moderat alkoholkonsum og en moderat reduksjon i hjerte- karsykelighet", og videre at "For mennesker under 40-50 år, finnes det ikke helsemessige begrunnelser for å drikke alkohol, kanskje med unntak av de som er uvanlig disponert for hjerte-karsykdommer." Aftenposten tolket funnene i rapporten som at "Jevnlig, moderat alkoholforbruk er bra for hjertet."

Drikk litt vin og hold deg frisk. Det er hovedbudskapet i professor Roger Corders bok "Vindietten" fra 2007 som også er oversatt til norsk (29;30). Han hevder at daglig, moderat inntak av visse typer rødvin kan forlenge livet og virke forebyggende mot hjerte- og karsykdommer, diabetes og demens. Han er ikke alene om slike råd (31), og historisk sett har leger gitt anbefalinger om alkohol for dens antatte helsefordeler.

Systematisk oppsummering av forskningskunnskap

Media presenterer stadig funn fra enkeltundersøkelser som fremhever alkoholens positive effekt med hensyn til hjerte- og karsykdommer. Spørsmål om sammenhenger er kompliserte, og for å kunne evaluere om en årsak virkning-sammenheng er tilstede kreves godt gjennomførte studier. Dette innebærer at man har gjennomført studier på en slik måte at det er lav risiko for at resultatene er påvirket av systematiske feil (bias), og at det er justert for eventuelle forvekslingsfaktor(er). For å kunne slå fast med rimelig sikkerhet at en påvist assosiasjon er uttrykk for en kausal sammenheng bør det blant annet være snakk om en sterk assosiasjon, årsaksfaktoren må opptre før virkningen, og resultatene på tvers av lignende studier bør være konsistente. For å vurdere konsistens er det å gjennomføre gode systematiske oversikter over enkeltstudier et viktig bidrag. Systematiske oversikter har til hensikt å identifisere alle relevante studier, evaluere deres metodiske styrker og svakheter (risk of bias), og sammenstille resultatene fra enkeltstudiene opp mot hverandre blant annet for å identifisere konsistens. Dersom man ved en oppsummering av primærstudier ikke benytter anbefalt systematisk metodikk, vil det medføre økt risiko for at man for eksempel ikke identifiserer viktige primærstudier og økt risiko for å trekke feil slutninger.

Rusmiddeldirektoratets rapport fra 1998 ble fulgt opp av et litteratursøk etter systematiske oversikter fra Kunnskapssenteret i 2009 (Rapport 7/2009) (32). Man identifiserte 34 potensielt relevante publikasjoner. Helsedirektoratet, som også den gang bestilte oppdraget, blir stadig konfrontert med spørsmål om alkoholens effekt med hensyn til hjerte- og karsykdommer. Derfor ville det være nyttig om de systematiske oversiktene man fant i 2009 blir evaluert med tanke på metodisk kvalitet, og at de oversiktene som har høy kvalitet presenteres sammen med ny tilkomne oversikter av høy kvalitet. En slik oversikt over systematiske oversikter som sammenstiller forskningen, vil kunne bidra til å belyse eventuelle fordeler og ulemper ved bruk av alkoholholdige drikker med tanke på hjerte- og karsykdommer.

Metode

Litteratursøking

I januar 2012 søkte vi systematisk etter systematiske oversikter om: Sammenhengen mellom inntak av alkoholholdige drikker og hjerte- og karsykdommer eller død. Sammenhengen mellom inntak av alkoholholdige drikker og påvirkning på biokjemiske faktorer som man mener øker risiko for hjerte- og karsykdom, var også aktuelle.

Litteratursøk:

En søkestrategi som omfatter inklusjonskriteriene ble utviklet av bibliotekar Mariann Mathisen (MM). Vi søkte i følgende databaser:

- Ovid MEDLINE (R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 2009 to present (januar 2012)
- Ovid EMBASE 2009 to present (januar 2012)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Cochrane and CDSR: Database of Reviews of Effects (DARE), 2009 to present (januar 2012)
- Cochrane and CDSR: Health Technology Assessment (HTA), 2009 to present (januar 2012)
- ISI Web of science 2009 to present (september 2012)

Det bemerkes at ISI Web of science ble søkt i på et annet tidspunkt enn de øvrige databasene, nemlig i september 2012. Søkene var en oppdatering av søket som ble gjort 15. januar 2009. Det innebærer at vårt nye søk omfattet perioden 15. januar 2009 frem til januar 2012. Totalt dekker de to søkene perioden fra og med 1998 frem til januar 2012. Vedrørende SveMed+ som ble brukt i 2009, valgte vi å ikke søke denne pånytt da den erfaringsmessig gir få treff utover det man allerede har fanget i MEDLINE.

Inklusjonskriterier

Populasjon	Personer over 18 år.
Eksponeringsfaktor	Inntak av alkoholholdige drikker (vin, sprit, øl) der mengdeforhold må være angitt.
Sammenlikning	Inntak av annen type og/eller mengde alkoholholdig drikke (mengdeforhold skulle være angitt) eller ingen bruk av alkohol.

Utfall	Dødelighet og sykkelighet relatert til hjerte-kar slik som kardiovaskulær dødelighet, akutt hjerteinfarkt, revaskularisering, angina pectoris, hjertesvikt, hjerneslag, utvikling av diabetes.
	Endring i kjente risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer (slik som hypertensjon, lipidsammensetning i blodet, diabetes, metabolsk syndrom).
Studiedesign	Systematiske oversikter av høy metodisk kvalitet.
Språk	Ingen restriksjoner i søket. Publikasjoner på engelsk, tysk eller skandinavisk ble inkludert, og systematiske oversikter på andre språk ble vurdert oversatt.

Utvelgning og kvalitetsvurdering av systematiske oversikter

Ingeborg B. Lidal (IBL) og Eva Denison (ED) leste uavhengig av hverandre alle titler og sammendrag fra det nye litteratursøket (2012). Oversiktsartikler som virket relevante ble vurdert i fulltekst av begge uavhengig av hverandre i henhold til inklusjonskriteriene.

To personer (IBL + ED uavhengig av hverandre) utførte kvalitetsvurdering av relevante systematiske oversikter ved hjelp av Kunnskapssenterets sjekklister (33). Ved uenighet om kvalitetsvurderingen, ba vi en tredje medarbeider avgjøre den metodiske kvaliteten. På samme måte vurderte vi de 34 utvalgte oversiktene som ble identifisert i søket av 15.01.2009; det vil si at IBL og ED uavhengig av hverandre vurderte artiklene i fulltekst opp mot inklusjonskriteriene og kvalitetsvurderte aktuelle artikler slik beskrevet over. Om vi hadde funnet systematiske oversikter av høy kvalitet som hadde stor grad av overlapp i inkluderte enkeltstudier seg imellom, så ville vi inkludert kun den nyeste eller den mest komplette oversikten.

Dataauthenting og -sammenstilling

Prosjektleder hentet ut data fra de inkluderte oversiktsartiklene, og prosjektmedarbeider sikret at relevant informasjon ble korrekt hentet ut og tatt med. Vi hentet ut følgende data: Forfatter, år, formålet med oversikten, PICO, antall inkluderte primærstudier, studiedesign på inkluderte primærstudier, nasjonalitet, størrelse på studiepopulasjon og evt. frafall, relevante utfall for våre problemstillinger og oppfølgingstid.

Vi har formidlet dataene slik forfatterne av de enkelte oversiktene har presentert de. Relevante utfallsmål med tilhørende effektestimater (RR, OR eller kontinuerlig data) har vi presentert i tabellform der vi også har anslått i hvilken grad vi har tillit til hvert utfallsmål (GRADE). Vi gjorde ikke egne meta-analyser siden oversiktene hadde studert ulike nivå av alkoholinntak, og i de fleste tilfeller også ulike utfallsmål. Vi har imidlertid hentet ut og presentert meta-analyser fra oversiktene. Fakta og relevante tall fra de fem systematiske oversiktene (syv publikasjoner) er presentert i et eget vedlegg, og dette ble hentet direkte ut fra den enkelte systematiske oversikt.

I noen tilfeller manglet vi informasjon, som vi etterspurte hos oversiktsforfattere – og vi fikk svar på noen av våre spørsmål.

Siden de systematiske oversiktene oftest ikke oppga utgangsrisk for de studerte utfallene, innhentet vi norske insidenstall til sammenlikning fra følgende kilder:

- Nasjonalt register for hjerte- og karlidelser (34): koronarsykdom, iskemisk og hemoragisk hjerneslag.
- Statistisk sentralbyrå (35): død relatert til koronarsykdom, iskemisk og hemoragisk hjerneslag.
- Tromsø studien v/Nyrnes og medarbeidere (36): atrieflimmer.

Vi fant ikke insidenstall for hypertensjon i Norge eller i Sverige.

GRADE-vurderinger av utfall

Førsteforfatter graderte og andreforfatter vurderte om graderingen var gjennomført tilfredsstillende. I tillegg diskuterte vi graderingene med kollegaer og statistiker. Ved gradering anslår vi i hvilken grad vi kan ha tillit til at utfallsmålene ligger nær den sanne verdien for populasjonen. Oversiktsforfatterne hadde ikke gradert utfallsmålene i sine publikasjoner, derfor gjorde vi våre egne graderinger. Vi graderte ved bruk av GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation, www.gradeworking-group.org) for å vurdere dokumentasjonen for relevante utfallsmål på tvers av aktuelle studier. Åtte kriterier vurderes i GRADE: *risiko for systematisk skjevhet* (bias), *konsistens* (samsvar mellom studiene), *presisjonen* av resultatet, *direkthet* (hvor like studiedeltakere, intervensjon og utfallsmål i oversiktens inkluderte studier er i forhold til de personer, tiltak og utfall vi egentlig ønsket å studere) og *publiseringsskjevhet*. Dersom ikke kriteriene er oppfylt, vil mangler føre til trekk i GRADE-kategori, mens i spesielle tilfeller kan det også oppgraderes til en høyere kategori. I tre situasjoner kan vi oppgradere, og det gjelder kun der det er flere samsvarende studier som ikke er nedgradert. Oppgradering kan vurderes ved: 1) sterke eller veldig sterke assosiasjoner/sammenhenger mellom intervensjon og utfall; 2) store eller veldig store dose–responseffekter (jo sterkere «dose» av intervensjonen, jo sterkere respons); 3) der alle forvekslingsfaktorer ville ha redusert effekten. Den helhetlige grad av tillit til effektestimatene klassifiseres enten som høy, middels, lav eller svært lav:

GRADE-kategorier for å beskrive grad av tillit til den samlede dokumentasjonen

<i>Kategori</i>		<i>Betydning</i>
Høy	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.
Middels	⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimatet: Effektestimatet ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimatet kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.
Lav	⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimatet: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.
Svært lav	⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

Innhenting og bruk av primærstudier

I følge vår prosjektplan, skulle vi basere oss på informasjon som var presentert i systematiske oversikter av høy metodisk kvalitet. Vi fant lite tilgjengelig informasjon av studiene i fire av de inkluderte oversiktene, og manglene var av en slik karakter at vår formidling av forskningsdokumentasjonen kunne gi et feilaktig bilde av dokumentasjonsgrunnlaget. Vi vurderte det derfor som riktig å innhente alle primærstudiene som hadde studert sammenhengen mellom alkohol og hjerte- og karsykdommer, i håp om å finne den informasjonen som manglet i oversiktene.

Totalt ble 130 primærstudier fra Brien, Corrao, Guiraud og Samokhvalov bestilt, og det ble utarbeidet et dataekstraksjonsskjema der følgende informasjon fra studiene ble notert: karakteristika ved studiepopulasjonen som kjønn, alder, helsestatus/ hjerte- kar status før eksponering, tid under risiko/eksponering, eksponeringsfaktor og eventuelt sammenlikning, og om primærstudiene hadde tatt hensyn til forvekslingsfaktorer (røyking, fysisk aktivitet, kosthold etc.) i sine analyser. I tillegg ble studiedesignet notert. Informasjonen vi hentet fra primærstudiene er indikert i vedlegg 6b. Vi fant 129 av de 130 primærartiklene.

Fagfellevurderinger

To eksterne fagpersoner og to interne kollegaer har fagfellevurdert både prosjektplanen og rapporten.

For en detaljert beskrivelse av Kunnskapssenterets arbeidsform henviser vi til vår metodebok som finnes på våre nettsider: <http://www.kunnskapssenteret.no>

Resultat

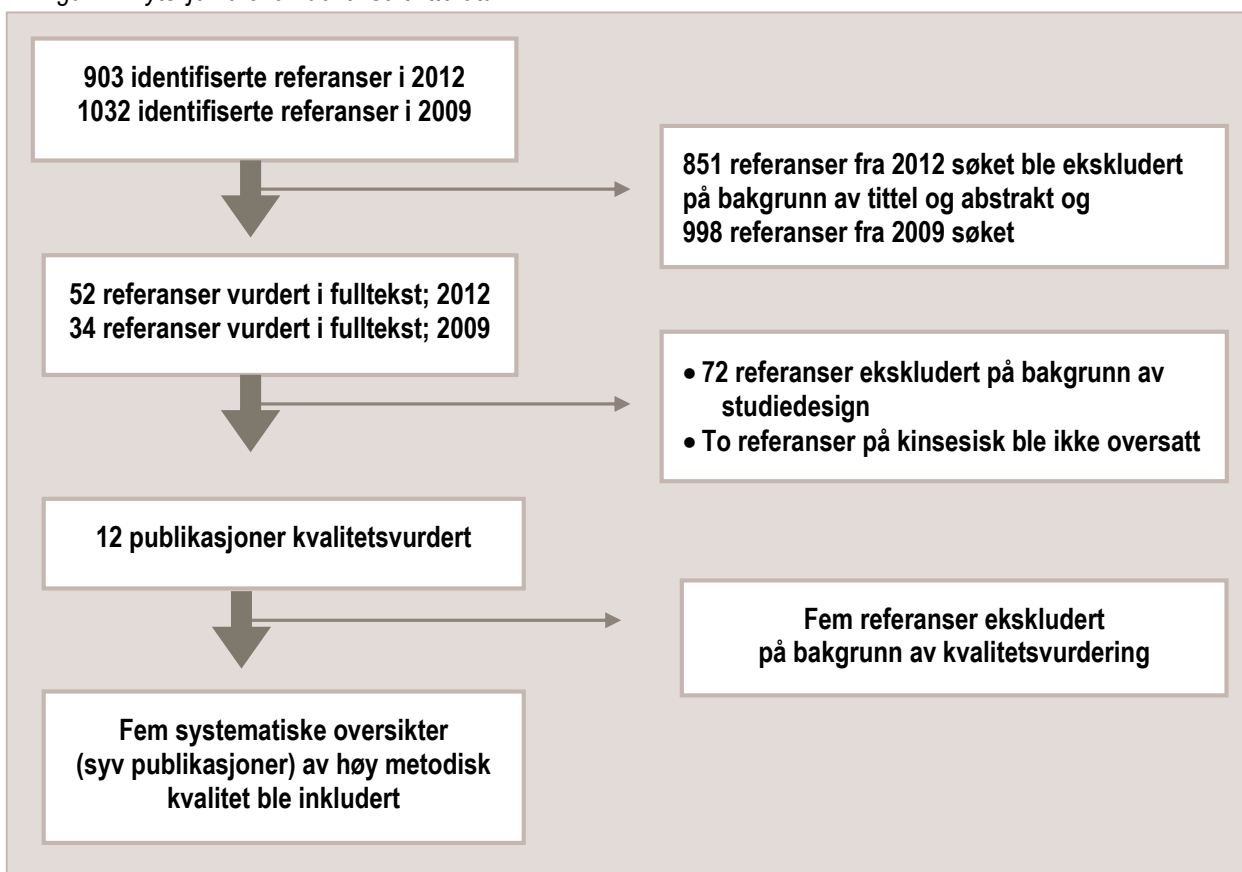
Litteratursøket

Søk i databaser i januar 2012 førte til at vi identifiserte 1103 titler, som fordelte seg slik i databasene:

- Ovid MEDLINE 283 treff
- PubMed ahead of print 61 treff
- Ovid EMBASE 532 treff
- CRD og Cochrane: DARE og HTA 41 + 39 treff
- ISI Web of science 147 treff

Etter fjerning av dubletter var det totalt 903 titler. Av disse publikasjonene ble 52 vurdert i fulltekst, og i tillegg kom fulltekstsvurdering av de 34 artiklene som ble identifiserte i søket i 2009 (Denison med flere; KS-rapport nr. 07 – 2009) (32). Totalt ble fem systematiske oversikter av høy metodisk kvalitet, fordelt på syv publikasjoner, inkludert i denne oversikten over systematiske oversikter.

Figur 1. Flytskjema over identifisert litteratur



Håndtering av innhentet litteratur

Totalt 86 publikasjoner ble evaluert i fulltekst, hvorav 84 ble lest og vurdert (to kinesiske studier ble ikke lest, se under). Kun tolv av publikasjonene var relevante for inklusjon i henhold til våre inklusjonskriterier. Disse systematiske oversiktene ble dermed vurdert for metodisk kvalitet. Fem oversikter fordelt på syv publikasjoner, ble vurdert til å ha høy kvalitet, fire var av moderat kvalitet, og én lav kvalitet; vedlegg 3, tabell a) sjekklister og tabell b) resultat av kvalitetsvurderingen.

I alt ble 79 publikasjoner ekskludert. I vedlegg 4 listes publikasjonene og grunn for eksklusjon. I tilfelle for 72 av publikasjonene, ble disse hovedsakelig ekskludert da de ikke ble klassifisert som systematiske oversikter. To publikasjoner på kinesisk ble ikke lest og dermed ikke vurdert på lik linje med de øvrige fulltekstartiklene. I tilfellene for de to kinesiske artiklene, forsøkte vi uten hell å komme i kontakt med førsteforfatter Liu (samme forfatter av begge artiklene) for å etterspørre om det finnes en engelsk versjon av artiklene (37;38). Ut fra de engelske sammendragene til de to kinesiske artiklene, vurderte vi at temaene som var omhandlet, nemlig dose-respons forholdet mellom alkoholkonsum og risiko for koronar hjertesykdom og hjerneslag, er dekket av andre og nyere inkluderte systematiske oversikter i vår rapport. Vi valgte dermed ikke å oversette fra kinesisk til norsk eller engelsk, og publikasjonene ble ikke videre vurdert.

Inkluderte systematiske oversikter

Vi inkluderte fem systematiske oversikter av høy metodologisk kvalitet, fordelt på syv publikasjoner (tabell 1) (39-45). Tre av oversiktene hadde hver for seg studert alkoholkonsum og risiko for ett spesifikt utfall, dvs. én spesifikk diagnose. Disse var Samokhvalov og medarbeidere som hadde evaluert dose-respons forholdet mellom alkoholinntak og forekomst av atrieflimmer (hjerteflimmer), Corrao og medarbeidere (2000) som hadde evaluert dose-respons forholdet mellom alkoholinntak og forekomst av koronar hjertesykdom, og Guiraud og medarbeidere som hadde studert dose-respons forholdet mellom alkoholinntak og forekomst av iskemisk hjerneslag. De to andre publikasjonene til Corrao og medarbeidere (1999 og 2004) hadde undersøkt sammenhengen mellom alkoholkonsum og forekomst av en rekke ulike sykdommer, deriblant essensiell hypertensjon, koronar hjertesykdom, iskemisk og hemoragisk hjerneslag. Ronksley og medarbeidere (2011) hadde evaluert dose-respons forholdet mellom alkoholinntak og forekomst av hjerte- og karsykdommer generelt, inkludert død av slik sykdom. I studien til Brien og medarbeidere hadde man vurdert dose-respons forholdet mellom alkoholinntak og endringer i ulike biologiske markører som er assosiert med koronar hjertesykdom. De inkluderte oversiktene er presentert i mer detalj i vedlegg 5.

De tre systematiske oversiktene til Corrao og medarbeidere utgår fra det samme litteratursøket (1998) (personlig kommunikasjon med oversiktsforfatterne). Utfallene hypertensjon og hjerneslag er presentert i 1999 og 2004 publikasjonene, og er basert på de samme primærstudiene funnet gjennom søket i 1998. Utfallet koronar hjertesykdom er presentert i 2000 og 2004 publikasjonene og er basert på de samme primærstudiene funnet gjennom søket i 1998.

Tabell 1, inkluderte systematiske oversikter

Referanse	Formål	Inkluderte studier
Brien med flere 2011 (39) Søkedato: oktober 2009	Å systematisk oppsummere intervensjonsstudier om effekten av alkoholkonsum på 21 biologiske markører assosiert med risiko for koronarsykdom blant voksne uten kjent hjerte- og karsykdom.	63 studier; 36 med overkryssingsdesign, 24 før- og etterstudier, og tre randomiserte kontrollerte forsøk.
Corrao med flere 1999 (42) Søkedato: 1998	Å bestemme styrken på forskningsdokumentasjon fra epidemiologisk litteratur om dose-respons forholdet for alkoholrelaterte tilstander på basis av: i) antall publiserte studier; ii) studiekvalitet og strukturelle karakteristika; iii) grad av heterogenitet mellom studiene; og iv) forekomst av publikasjonsbias	200 studier med fokus på ulike diagnoser. Aktuelt for vår rapport: tre kohortstudier om hypertensjon, fire kasekontroll og tre kohortstudier om iskemisk hjerneslag, seks kasekontroll og tre kohortstudier om hemoragisk hjerneslag.
Corrao med flere 2000 (43) Søkedato: 1998	Formålene var: i) å fremskaffe summerte estimater av funksjonsparametere som beskriver forholdet mellom alkoholinntak og risiko for koronar hjertesykdom; ii) å måle grad av heterogenitet mellom studiene; iii) å evaluere om studiekarakteristika og individer kan forklare en del av heterogeniteten; og iv) å evaluere muligheten for publikasjonsbias.	51 studier: 43 kohortstudier og 8 kasekontroll studier.
Corrao med flere 2004 (44) Søkedato: 1998	For å evaluere den globale effekten av alkohol på populasjonsnivå er det viktig å anslå en mer presis effekt av dose – risiko relasjonen i forhold til ulike sykdommer. Denne oversikten inkluderer en original analyse av risiko for moderate doser, som er av spesiell interesse i praksis.	156 studier med fokus på ulike diagnoser. Aktuelt for vår rapport: 43 kohort- og åtte kasekontrollstudier om koronarsykdom, tre kohortstudier om hypertensjon, fire kasekontroll- og tre kohortstudier om iskemisk hjerneslag, seks kasekontroll- og tre kohortstudier om hemoragisk hjerneslag.
Guiraud med flere 2010 (40) Søkedato: juni 2010	Å systematisk oppsummere mulige triggerere av iskemisk hjerneslag og estimere effektstørrelse ved å slå sammen data der det er hensiktsmessig, og vurdere metodologiske tema i inkluderte studier.	26 studier med fokus på ulike diagnoser. Aktuelt for vår rapport: 10 kasekontroll studier om alkohol som mulig triggerer til iskemisk hjerneslag.
Ronksley med flere 2011 (45) Søkedato: 2009	Å systematisk oppsummere og meta-analysere studier som vurderer effekten av alkoholbruk på multiple kardiovaskulære utfall.	84 prospektive kohortstudier
Samokhvalov med flere 2010 (41) Søkedato: april 2009	Å fastslå dose – respons forholdet mellom gjennomsnittlig volum alkoholinntak og når atrieflimmer oppstår. Sekundært formål: å teste for en potensiell terskel for effekten av alkoholinntak. Tredje formål: å undersøke kriterier for å kunne fastslå en kausal sammenheng.	Seks studier: fem kohortstudier og én kasekontroll studie.

Kategorisering av alkoholinntak

I denne oversikten over systematiske oversikter har vi valgt å bruke de begrepene som oversiktsforfatterne selv har benyttet for å beskrive mengden av alkoholinntak.

Alkohol og koronar hjertesykdom

Corrao (2000, 2004) (43;44) og Ronksley (2011) (45) har gjennomført systematiske oversikter av høy metodisk kvalitet der de har studert sammenhengen mellom alkohol og risiko for koronar hjertesykdom og død som følge av koronarsykdom. Under er resultatene med våre GRADE-vurderinger presentert slik:

- Alkoholinntak og risiko for koronarsykdom hos personer som var friske ved baseline
- Alkoholinntak og risiko for død som følge av koronarsykdom hos personer som var friske ved baseline
- Alkoholinntak og totaldødelighet / "all cause mortality"

Alkoholinntak og risiko for koronarsykdom hos personer som var friske ved baseline

Ronksley og medarbeidere (2011) inkluderte 84 prospektive kohortstudier med til sammen mer enn én million deltakere for å studere sammenhengen mellom alkohol og ulike utfall relatert til hjerte- og karsykdommer inkludert død av slik sykdom. For utfallet koronarsykdom, oppsummerte de til sammen 29 primærstudier med 549 504 deltakere fra USA, Kina, Japan, Danmark, Sverige, Finland, Australia, Puerto Rico, Storbritannia, Frankrike, Irland, Canada, Tyskland. Studiene var publisert mellom 1983 og 2009. I oversikten er det presentert meta-analyser for koronarsykdom, samt sensitivitetsanalyser for kjønn, oppfølgingsperiode, sammenlikning mellom ikke-avholdende versus livstids total-avholdende, ulike daglige alkoholdoser, og separate analyser av studier med liten justering og stor justering for forvekslingsfaktorer.

Corrao og medarbeidere (2000 og 2004) studerte dose-respons forholdet mellom alkoholinntak og risiko for koronar hjertesykdom. Forfatterne har presentert resultatene i to publikasjoner. Dataene presentert i begge publikasjonene er basert på de samme 43 kohortstudiene og åtte kaskontrollstudier (for detaljer, se vedlegg 5) med til sammen 2,164 073 deltakere. Studiene var gjennomført i USA, Australia og New Zealand, Japan, Kina, Storbritannia, Danmark, Finland, Italia, Hellas, Frankrike, Tyskland, Trinidad, og Puerto Rico, og publisert mellom 1974–1998. Oversiktsforfatterne utarbeidet meta-regresjonsanalyser i flere steg og viste resultater fra flere modeller. De presenterte blant annet egne analyser (sensitivitetsanalyser) av 28 studier som oversiktsforfatterne fant at tilfredstilte krav til "høyere kvalitet" (ifølge oversikten: studier som rapporterte relativ risiko estimater justert for "hoved-risikoinndikatorer", tok hensyn til livstidsavholdende som referansegruppe, ekskluderte personer med allerede eksisterende sykdom ved baseline, og var gjennomført med kohortdesign). Referansene til hvilke som er de 28 studiene, kommer ikke frem i oversiktene.

I tabell 2a) er resultater fra Ronksley med våre GRADE-vurderinger presentert for de alkoholvolum som oversikten rapporterte. Ronksley sine resultater var noe mer detaljert enn det Corrao hadde presentert, derfor valgte vi kun å formidle informasjonen fra Ronksley i tabellen, mens Corrao sine hovedfunn er rapportert i teksten under. Det var noe overlapp av primærstudier (totalt 18 studier fordelt på flere kardiovaskulære utfall) mellom Ronksley og Corrao. I tillegg finnes en mer detaljert beskrivelse av de systematiske oversiktene i vedlegg 5, og tabeller for øvrige resultater er listet i vedlegg 6 (tabell a). Siden

de systematiske oversiktene oftest ikke oppga utgangsrisiko for de studerte utfallene, innhentet vi informasjon og regnet ut norske insidenstall (basis risiko) for å få et anslag for hvilket risikonivå vi her snakker om. Disse anslagene er gjennomsnittlig utgangsrisiko for hele populasjonen – ikke risikonivået for dem som ikke drikker.

Tabell 2a) Forholdet mellom alkoholinntak og risiko for koronar hjertesykdom

Pasienter/ populasjon: Voksne kvinner og menn.

Land: USA, Kina, Japan, Danmark, Sverige, Finland, Australia, Puerto Rico, Storbritannia, Frankrike, Irland, Canada, Tyskland og publisert mellom 1983–2009.

Eksponeringsfaktor: Alkohol i gram/dag (12,5 gram/ drink). Spesifikasjon på type drikk er ikke angitt.

Sammenligning/referansegruppe: Ikke alkohol. Tall fra referansegruppen kommer ikke frem i oversikten.

Basis risiko*: Ikke oppgitt i oversikten. Vi har hentet tall fra Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser og regnet ut basis risiko (insidens) for koronarsykdom i den generelle norske befolkning over 16 år i 2012 (10).

Utfall: Koronar hjertesykdom	Sammenligning av risiko mellom basis risiko* og risiko ved alkoholeksponering		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltagere (studier)	Grad av tillit til estimatet (GRADE)**
	Basis risiko*	Risiko ved alkoholeksponering			
Koronarsykdom; g alkohol per dag ikke spesifisert (45)	18 per 1000	13 per 1000 (12 til 14)	RR 0,71 (0,66 til 0,77)	549 504 (29)	⊕○○○ Svært lav ¹
Koronarsykdom ved < 2,5 g alkohol per dag (45)	18 per 1000	17 per 1000 (16 til 19)	RR 0,96 (0,86 til 1,06)	Ikke oppgitt (6) ⁴	⊕○○○ Svært lav ^{2,3}
Koronarsykdom ved 2,5 til 14,9 g alkohol per dag (45)	18 per 1000	14 per 1000 (12 til 16)	RR 0,75 (0,65 til 0,88)	Ikke oppgitt (9) ⁴	⊕○○○ Svært lav ²
Koronarsykdom ved 15 til 29,9 g alkohol per dag (45)	18 per 1000	12 per 1000 (11 til 14)	RR 0,66 (0,59 til 0,75)	Ikke oppgitt (15) ⁴	⊕○○○ Svært lav ²
Koronarsykdom ved 30 til 60 g alkohol per dag (45)	18 per 1000	12 per 1000 (10 til 14)	RR 0,67 (0,56 til 0,79)	Ikke oppgitt (9) ⁴	⊕○○○ Svært lav ²
Koronarsykdom ved > 60 g alkohol per dag (45)	18 per 1000	14 per 1000 (9 til 20)	RR 0,76 (0,52 til 1,09)	Ikke oppgitt (9) ⁴	⊕○○○ Svært lav ^{2,3}

*Basis risiko: Vi har hentet tall fra Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser og regnet ut basis risiko (insidens) for koronarsykdom i den generelle norske befolkning over 16 år i 2012.

**GRADE Working Group grades of evidence, se forklaring side 29. Observasjonsstudier har et design som medfører at resultatene har høy risiko for systematiske feil, og derfor vil vi i utgangspunktet ha lav grad av tillit til estimatene i henhold til GRADE. Punkt 1, 2 og 3 under begrunner ytterligere trekk i kvalitet. 1: Både statistisk heterogenitet ($I^2 = 60,6\%$) og heterogenitet funnet ved visuell inspeksjon av Forest Plot av de 29 studiene. Noen av enkeltstudiene har konkludert med alkoholeksponering som en ulempe, noen med fordel, mens andre finner ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Vi oppfatter at det er en uforklart heterogenitet

2: Vi har valgt å trekke for heterogenitet da studiene er blant de 29, men vi mangler informasjon tilsvarende den i punkt 1 over

3: Bredt konfidensintervall

4: Det kommer ikke frem hvilke av de 29 studiene estimatet refererer til, men de er alle blant de 29

KI: Konfidensintervall; RR: Relativ risiko.

Hva sier dokumentasjonen?

Basert på dokumentasjon som er oppsummert i systematiske oversikter, kan vi slå fast at det var en uavklart risiko for koronarsykdom hos ellers friske personer:

- når man drakk mindre enn 2,5 g, 2,5 til 14,9 g, 15 til 30 g, 30 til 60 g, eller mer enn 60 g alkohol daglig i gjennomsnitt i 10 år, sammenlignet med om man ikke drakk alkohol. Forskningsdokumentasjonen som vi har funnet og presentert i tabell 2a) er for svak til at vi kan konkludere hvorvidt det var en sammenheng mellom alkoholbruken og koronarsykdom.

Hovedresultatene i Corrao (43), basert på estimat beregnet fra 28 studier, viste følgende risiko for koronarsykdom: RR 0,81 (KI: 0,79 til 0,83) ved inntak av 25 g alkohol daglig, RR 0,87 (KI: 0,84 til 0,9 RR) ved inntak av 50 g alkohol daglig, og RR 1,13 (KI 1,06 til 1,21) ved inntak av 100 g alkohol daglig. Vi har svært liten tillit til effektestimaterne, blant annet fordi Corrao og medarbeidere har beskrevet sannsynlig publikasjonsbias for studier som evaluerte koronarsykdom.

Ronksley med flere (2011) gjorde sensitivitetsanalyser for alkoholbruk og risiko for koronarsykdom og fant lavere relativ risiko hos både kvinner (RR 0,71; KI: 0,66 til 0,77) og menn (RR 0,71; KI: 0,66 til 0,77) som drakk alkohol sammenliknet med de som ikke drakk alkohol, lavere relativ risiko blant personer som drakk alkohol sammenliknet med livstids totalavholdende (RR 0,73; KI: 0,61 til 0,88), mens for tørrlagte alkoholikere var det liten eller ingen forskjell i risiko for koronarsykdom sammenliknet med personer som ikke drakk alkohol (RR 1,10; KI: 0,91 til 1,33). Forfatterne fant at når man ser på de 18 studiene som hadde gjort mest omfattende justering for forvekslingsfaktorer i analysene, så var det lavere risiko for død av koronarsykdom hos personer som drakk alkohol sammenliknet med de som var avholdende (RR 0,72; KI: 0,65 til 0,79). Det samme så man i de 11 studiene som hadde mindre omfattende justering for forvekslingsfaktorer (RR 0,69; KI: 0,62 til 0,76). Alle disse estimatene vil vi ifølge GRADE, ha svært lav tillit til, p.g.a uforklart heterogenitet.

Ronksley med flere (2011) og Corrao med flere (2004) har indikert en dose-respons sammenheng mellom alkohol og koronarsykdom. Siden vi har svært liten tillit til effektestimaterne, kan vi ikke trekke noen slutninger om dose-responsforholdet. Uavhengig av dette ønsker vi likevel å kommentere at effektestimaterne, slik vi tolker dem, ikke indikerer en dose-respons sammenheng. En dose-respons sammenheng skal – slik vi har forstått – per definisjon gi sterkere respons ved økende doser, mens i tabell 2a og i tabell a i vedlegg 6 kan vi se at dette ikke er tilfelle (overlappende konfidensintervaller).

Sammenfattet konkluderer vi med at vi ikke vet om det å daglig drikke mindre enn 2,5 g alkohol, 2,5 til 60 g alkohol, over 60 g alkohol eller 100 g alkohol for ellers friske personer, endret risikoen for koronarsykdom i forhold til om man ikke drakk noe alkohol. Vi vet heller ikke om risikoen var uforandret, lavere eller høyere når man sammenliknet friske personer som drakk alkohol med tørrlagte alkoholikere eller med livstidsavholdende, og ikke når man studerte kvinner og menn separat. Resultatene i Ronksley baserte seg på studier som i hovedsak inkluderte personer over 30 år og som ble fulgt opp i gjennomsnitt i 10 år (fra 3,4 til 22 år). For studiene i Corrao, har oversikten ikke oppgitt oppfølgingstid eller populasjonsalder for de aktuelle resultatene. Resultatene indikerte ikke hvilken type alkoholholdrikk som ble studert, og ut fra foreliggende dokumentasjon vet vi derfor heller ikke om det spilte noen rolle.

Alkoholinntak og risiko for død som følge av koronarsykdom hos personer som er friske ved baseline

Ronksley og medarbeidere (2011) evaluerte til sammen 31 primærstudier med totalt 1,925 106 personer (287 til 581 321) fra USA, Kina, Japan, Frankrike, Finland, Australia, Puerto Rico, Storbritannia, Skottland, Danmark, Italia, Sveits, og 11 europeiske land (ikke spesifisert hvilke), publisert mellom 1980 og 2009. I oversikten er det presentert meta-analyser for død som følge av koronarsykdom samt sensitivitetsanalyser som beskrevet for koronarsykdom i avsnittet over.

Corrao og medarbeidere (2000) studerte dose-respons forholdet mellom alkoholinntak og risiko for død som følge av koronarsykdom. De inkluderte til sammen 43 kohortstudier og åtte kaskontrollstudier (for detaljer, se vedlegg 5) med til sammen 2,164 073 personer (antall i hver studie kommer ikke frem). Studiene var gjennomført i USA, Australia og New Zealand, Japan, Kina, Storbritannia, Danmark, Finland, Italia, Hellas, Frankrike, Tyskland, Trinidad, og Puerto Rico, og publisert mellom 1974–1998. Oversiktsforfatterne utarbeidet meta-regresjonsanalyser i flere steg og ga resultater fra flere modeller.

I tabell 2b) under er resultater fra Ronksley med våre GRADE-vurderinger presentert for de alkoholvolum som oversikten rapporterte. Ronksley sine resultater var noe mer detaljert enn det Corrao hadde presentert, derfor valgte vi kun å formidle informasjonen fra Ronksley i tabellen, mens Corrao sine hovedfunn er rapportert i teksten under. I tillegg finnes en mer detaljert beskrivelse av de systematiske oversiktene i vedlegg 5, og tabeller for øvrige resultater er listet i vedlegg 6, tabell a.

Tabell 2b) Forholdet mellom alkoholinntak og risiko for død av koronar hjertesykdom

Pasienter/ populasjon: Voksne kvinner og menn.

Land: USA, Australia, Japan, Kina, Storbritannia, Danmark, Finland, Italia, Frankrike, Skottland, Sveits, Puerto Rico, og publisert mellom 1980–2009.

Eksponeringsfaktor: Alkohol i gram/dag (12,5 gram/ drink). Spesifikasjon på type drikk er ikke angitt.

Sammenligning/referansegruppe: Ikke alkohol. Tallene fra referansegruppen kommer ikke frem i oversikten.

Basis risiko*: Ikke oppgitt i oversikten. For død har vi brukt tall fra Statistisk sentralbyrå, dødsårsak registeret 2011 (35), og derav regnet ut insidens (basis risiko) for død av koronarsykdom i den generelle norske befolkning over 15 år (ikke over 16 år som i tabellen over).

Utfall Død av koronar hjer- tesykdom	Sammenligning av risiko mellom basis risiko* og risiko ved alkoholeksponering		Relativ effekt (95 % KI)	Antall delta- gere (studier)	Grad av tillit til estimatet (GRADE)**
	Basis risiko*	Risiko ved alkoholeksponering			
Død (ikke spesifisert mengde alkohol per dag) (45)	122 per 100 000	92 per 100 000 (83 til 99)	RR 0,75 (0,68 til 0,81)	1 925 106 (31)	⊕○○○ Svært lav ¹
Død ved < 2,5 g alkohol per dag (45)	122 per 100 000	112 per 100 000 (98 til 129)	RR 0,92 (0,80 til 1,06)	Ikke oppgitt (6) ⁴	⊕○○○ Svært lav ^{2,3}
Død ved 2,5 til 14,9 g alkohol per dag (45)	122 per 100 000	96 per 100 000 (89 til 105)	RR 0,79 (0,73 til 0,86)	Ikke oppgitt (18) ⁴	⊕○○○ Svært lav ²
Død ved 15 til 29,9 g alkohol per dag (45)	122 per 100 000	96 per 100 000 (87 til 107)	RR 0,79 (0,71 til 0,88)	Ikke oppgitt (15) ⁴	⊕○○○ Svært lav ²
Død ved 30 til 60 g al- kohol per dag (45)	122 per 100 000	94 per 100 000 (88 til 101)	RR 0,77 (0,72 til 0,83)	Ikke oppgitt (12) ⁴	⊕○○○ Svært lav ²
Død ved > 60 g alkohol per dag (45)	122 per 100 000	92 per 100 000 (77 til 109)	RR 0,75 (0,63 til 0,89)	Ikke oppgitt (9) ⁴	⊕○○○ Svært lav ²

*Basis risiko: Vi brukte tall fra Statistisk sentralbyrå, dødsårsak registeret 2011 (35) og regnet ut insidens for død av koronarsykdom i den generelle norske befolkning over 15 år (ikke funnet tall for over 16 år som i tabellen over).

**GRADE Working Group grades of evidence, se forklaring side 29. Observasjonsstudier har et design som medfører at resultatene har høy risiko for systematiske feil, og derfor vil vi i utgangspunktet ha lav grad av tillit til effekt-estimatene i henhold til GRADE. Punkt 1,2 og 3 under begrunner ytterligere trekk i kvalitet.

1: Oversiktsforfatterne har beskrevet statistisk heterogenitet ($I^2 = 87,5\%$) og vi ser også heterogenitet ved visuell inspeksjon av Forest Plot. Noen av enkeltstudiene har konkludert med alkoholeksponering som en ulempe, noen med fordel, mens andre finner ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Vi oppfatter at det er en uforklart heterogenitet.

2: Vi har valgt å trekke for heterogenitet da studiene er blant de 31, men vi mangler informasjon tilsvarende den i punkt 1 over

3: Bredt konfidensintervall

4: Det kommer ikke klart frem hvilke av de 31 studiene estimatet refererer til

KI: Konfidensintervall; RR: Relativ risiko.

Hva sier dokumentasjonen?

Basert på dokumentasjonen oppsummert i systematiske oversikter, har vi funnet at det var en uavklart risiko for død relatert til koronarsykdom hos ellers friske personer:

- når man drakk mindre enn 2,5 g, 2,5 til 14,9 g, 15 til 30 g, 30 til 60 g, eller mer enn 60 g alkohol daglig i gjennomsnitt i 13 år, sammenliknet med om man ikke drakk alkohol. Forskningsdokumentasjonen (tabell 2b), er for svak til at vi kan konkludere hvorvidt det var en sammenheng mellom alkoholbruken og død som følge av koronarsykdom. Vi har svært liten tillit til at effektestimaterne ligger nær den sanne effekten.

Hovedresultatene i Corrao (43), basert på estimat beregnet fra 28 kohortstudier viste følgende risiko for koronar død: RR 0,84 (KI: 0,81 til 0,86) ved inntak av 16 g alkohol daglig, RR 0,96 (KI: 0,92 til 1,00) ved inntak av 56 g alkohol daglig, og RR 1,06 (KI: 1,00 til 1,12) ved inntak av 73 g alkohol daglig. Resultatene i Corrao er basert på forskningsdokumentasjon som vi har svært lav tillit til.

Ronksley gjorde sensitivitetsanalyser for død relatert til koronarsykdom og fant lavere relativ risiko hos både kvinner (RR 0,78; KI: 0,64 til 0,94) og menn (RR 0,77; KI: 0,72 til 0,82) som drakk alkohol sammenliknet med de som ikke drakk alkohol, lavere relativ risiko hos ikke-avholdende personer (RR 0,75; KI: 0,66 til 0,85), versus livstids totalavholdende, mens for tørrlagte alkoholikere var det høyere risiko for død av koronarsykdom sammenliknet med personer som ikke drakk alkohol (RR 1,31; KI: 1,02 til 1,68). Forfatterne fant at når man så på de 16 studiene som hadde justert sterkt for forvekslingsfaktorer, så var det lavere risiko for død av koronarsykdom hos personer som drakk alkohol versus avholdende (RR 0,80, KI: 0,75 til 0,86) og også i de 15 studiene som hadde justert svakt for forvekslingsfaktorer (RR 0,72, KI: 0,63 til 0,83). Alle disse estimatene vil ifølge GRADE-metodologien bli klassifisert som dokumentasjon som vi har svært lav grad av tillit til, og vi er usikre på resultatene.

Sammenfattet konkluderer vi med at vi ikke vet om det å daglig drikke alkoholemengder på mindre enn 2,5 g / 2,5 til 60 g / over 60 g / eller 73 g for ellers friske personer, endret risikoen for død som følge av koronarsykdom i forhold til om man ikke drakk alkohol. Vi vet heller ikke om risikoen for død var uforandret, lavere eller høyere når man sammenliknet friske personer som drakk alkohol med tørrlagte alkoholikere eller med livstidsavholdende, og ikke når man studerte kvinner og menn separat.

Resultatene i Ronksley baserer seg på studier som i hovedsak inkluderte personer over 30 år og som ble fulgt opp i gjennomsnitt i 13,2 år (fra 3,8 til 35 år). For studiene i Corrao, har oversikten ikke oppgitt oppfølgingstid eller alder på de studerte populasjonene. Corrao og medarbeidere har også funnet sannsynlig publikasjonsbias for studier som evaluerte koronarsykdom og død. Resultatene indikerer ikke hvilken type alkoholdrikk som er studert, og ut fra foreliggende dokumentasjon vet vi derfor heller ikke om det spilte noen rolle.

Alkoholinntak og og dødelighet uansett årsak / «all cause mortality»

Ronksley og medarbeidere (2011) opplyste om at 31 av de 84 inkluderte studiene i deres oversikt hadde undersøkt sammenhengen mellom alkoholinntak og totaldødelighet. Ronksley slo sammen resultatene i meta-analyser og oppga et samlet effektestimater med relativ

risiko på RR 0,87 (KI: 0,83 til 0,92) for personer som drakk alkohol versus avholdspersoner. De fant at alkoholforbruk på 2,5 til 14,9 g/dag ga RR 0,83 (KI: 0,80 til 0,86) i 16 studier, mens alkoholforbruk på > 60 g /dag ga RR 1,30 (KI: 1,22 til 1,38) i åtte studier. Det ble ikke presentert Forest Plot for dette utfallet i oversikten til Ronksley.

Vi har ikke opplysninger om hvilke primærstudier dataene er hentet fra, og oversikten opplyser heller ikke hvorvidt de testet for heterogenitet eller om eventuelle bias. Vi har lite grunnlag for å gradere og anslå i hvilken grad vi har tillit til at effektestimaterne ligger nær den sanne verdi.

Alkohol og hjerneslag (iskemisk eller hemoragisk)

Guiraud (2010) (40), Corrao (1999, 2004) (42;44) og Ronksley (2011) (45) har gjennomført systematiske oversikter av høy metodisk kvalitet der de har studert sammenhengen mellom alkohol og risiko for hjerneslag og død som følge av hjerneslag. Under er resultatene med våre GRADE-vurderinger presentert slik:

- Akutt stort alkoholinntak og risiko for iskemisk hjerneslag (Guiraud)
- Alkoholinntak (daglig) og risiko for iskemisk hjerneslag (Corrao, Ronksley)
- Alkoholinntak (daglig) og risiko for hemoragisk hjerneslag (Corrao, Ronksley)
- Alkoholinntak (daglig) og risiko for død av hjerneslag (Ronksley)

Akutt stort alkoholinntak som risikofaktor for iskemisk hjerneslag (hjerneinfarkt)

Guiraud (2010) oppsummerte 26 studier som omhandlet triggere for iskemisk hjerneslag (40). Blant disse var ti kaskontrollstudier som omtalte akutt alkoholinntak/ en viss alkoholmengde inntatt innenfor et spesifikt tidsrom som en mulig trigger. Studienes observasjonsperiode varierte fra 24 timer til 60 dager. Studienes var gjort i Storbritannia, USA, Finland, Norge, Australia og Italia, og publisert i perioden 1986–2001. Vi har valgt å presentere resultatene i tekstform.

De 10 kaskontrollstudiene studerte kvinner og menn som ble innlagt i sykehus med førstegangs hjerneslag. Kasus var personer som ble identifisert med et stort alkoholforbruk kort tid før hjerneslaget. Akutt alkoholinntak var definerte som inntak på 40 til 120 gram innenfor de siste 24 timene forut for hjerneslaget, og fra 150 til 400 gram innenfor siste uken forut for hjerneslaget. Kontrollene var kvinner og menn uten hjerneslag (friske eller pasienter innlagt i sykehus for en annen grunn) som i fem av studiene ble matchet bl.a. for kjønn og alder. Det er ikke opplyst om hvilket alkoholforbruk kontrollene hadde, og det er lite opplysninger om eventuelle forvekslingsfaktorer. Fem av de ti studiene ble ikke inkludert i meta-analyser i den systematiske oversikten fordi de benyttet annen eksponeringstid eller på grunn av manglende rapportering av tall.

Hovedresultatene for akutt stort alkoholforbruk presentert i oversikten var:

- at risikoen for hjerneslag (odds ratio) var OR 2,66 (KI: 1,54 til 4,61) ved inntak av 40–60 g alkohol siste 24 timer. Dette tilsvarer en absolutt risiko på 171 per 1000 (107 til 263), sammenliknet med en antatt absolutt risiko på 72 per 1000 i en

kontrollpopulasjon. Effektestimatet er basert på fire studier med til sammen 1124 kasus og 1230 kontroller.

- at risikoen for hjerneslag (odds ratio) var OR 2,47 (KI: 1,52 til 4,02) ved inntak av mer enn 150 g alkohol siste uken. Dette tilsvarer en absolutt risiko på 192 per 1000 (128 til 279) sammenliknet med en antatt absolutt risiko på 88 per 1000 i en kontrollpopulasjon. Effektestimatet er basert på tre studier med til sammen 942 kasus og 1011 kontroller.

Vår vurdering i henhold til GRADE-metodologien, er at vi har svært liten tillit til at effektestimatene ligger nær den sanne verdien. Siden alle studiene er gjort med et observasjonelt design, vil det være høy risiko for at effektestimatene er beheftet med systematiske feil. I tillegg fant oversiktsforfatterne heterogenitet mellom studiene og de påpekte også publikasjonsbias.

Hva sier dokumentasjonen?

Basert på dokumentasjon i den systematiske oversikten, har vi vurdert at for akutt stort alkoholinntak var det en uavklart risiko for iskemisk hjerneslag:

- når man drakk 40–60 g alkohol innenfor en periode på 24 timer. Den beste forskningsdokumentasjonen vi fant på feltet er likevel for svak til at vi kan konkludere om det er en sammenheng mellom slikt alkoholinntak og iskemisk hjerneslag.
- når man drakk mer enn 150 g alkohol innenfor en periode på én uke. Forskningsdokumentasjonen er svak og vi kan derfor ikke konkludere om en sammenheng eksisterer.

Sammenfattet konkluderer vi med at resultatene for sammenhengen mellom akutt stort alkoholinntak og iskemisk hjerneslag er kommet frem ved studiemetoder (primærstudier) som gir høy risiko for systematiske skjevheter i funnene. Vi har svært liten tillit til at effektestimatene fra meta-analysene i den systematiske oversikten ligger nær den sanne verdien. Basert på den foreliggende dokumentasjonen, fraråder vi derfor å trekke konklusjoner om sammenhengen mellom akutt stort alkoholforbruk innenfor en avgrenset periode på 24 timer eller én uke og økt risiko for iskemisk hjerneslag.

Guiraud og medarbeidere har gitt mangelfull informasjon om studiepopulasjonen(e)s hjerte- og karstatus forut for studieperiodene, og karakteristika av kontrollgrupper og kontrolleksponering. Videre er det lite informasjon om hvordan utfallene ble målt. Det er heller ikke nevnt hvorvidt man inkluderte tilfeller av TIA ("transient ischemic attack" / "forbigående symptomer på hjerneslag"). Guiraud har nevnt at type benyttet alkoholdrikk ikke var opplyst om i primærstudiene. Ved en målrettet gjennomgang av primærstudiene fant vi at den manglende informasjonen kun delvis var rapportert der.

Daglig alkoholinntak og iskemisk hjerneslag (hjerneinfarkt)

I Corrao (1999, 2004) (42;44) ble blant annet sammenhengen mellom alkoholinntak og iskemisk hjerneslag studert ved oppsummering av til sammen syv kohort- og kaskontrollstudier publisert mellom 1974–1998. Oversikten gir ikke informasjon om hvilke land studiene var gjennomført i. Oversiktsforfatterne gjennomførte meta-regresjoner i flere steg og presenterte resultater fra flere modeller. Blant annet slo de sammen og analyserte data fra de seks studiene som ble funnet å ha tilfredsstillende kvalitet (krite-

rium var: kvalitet \geq median kvalitetsverdi for den samlede dokumentasjonen for den aktuelle diagnosen). I meta-regresjonen skal det være tatt hensyn til studiekvalitet, studietype og rapporterte justeringer for det oversiktsforfatterne har kalt “relevante forvekslingsfaktorer” (ikke spesifisert nærmere i oversiktene til Corrao enn ”reporting estimates adjusted for the main risk indicators”). Det finnes ikke separate estimater for studietyper. Etter råd fra statistiker, valgte vi å formidle resultatene presentert i 2004 publikasjonen sammen med GRADE-vurderingene, se tabell 3a.

Ronksley og medarbeidere (2011) har kun rapportert *ett* estimat basert på sammenslåing av åtte kohortstudier, som skal reflektere sammenhengen mellom alkoholforbruk og iskemisk hjerneslag – uten å oppgi mengde alkohol. Vi har rapportert hovedfunnet i teksten under. I vedlegg 5 finnes detaljer om de systematiske oversiktene, og i vedlegg 6 (tabell b) finnes flere resultater.

Tabell 3a) Forholdet mellom alkoholinntak og risiko for iskemisk hjerneslag

Pasienter/ populasjon: Kvinner og menn.

Land: Ikke presist angitt i oversikten

Eksponeeringsfaktor: Alkoholinntak i gram/dag (0,8 gram alkohol /ml, 28 gram/ounce, 12,5 gram/drink).

Sammenlikning: Ingen informasjon om kontrolleksponering.

Basis risiko*: Ikke oppgitt i den systematiske oversikten. Vi har brukt tall fra Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser (34), og derav regnet ut basis risiko (insidens) for iskemisk hjerneslag i den generelle norske befolkning over 16 år.

Utfall Iskemisk hjerneslag	Sammenligning av risiko mellom basis risiko og risiko ved alkoholeksponering		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltakere (studier)	Grad av tillit til estimatet (GRADE)**
	Basis risiko*	Risiko ved alkoholeksponering			
Iskemisk hjerneslag ved 25 g alkohol per dag (44)	3 per 1000	3 per 1000 (2 til 3)	RR 0,90 (0,75 til 1,07)	893 (6)	⊕○○○ Svært lav ¹
Iskemisk hjerneslag ved 50 g alkohol per dag (44)	3 per 1000	3 per 1000 (3 til 4)	RR 1,17 (0,97 til 1,44)	893 (6)	⊕○○○ Svært lav ¹
Iskemisk hjerneslag ved 100 g alkohol per dag, uvisst over hvor mange dager/uker/mndr eksponeringen (44)	3 per 1000	13 per 1000 (7 til 25)	RR 4,37 (2,28 til 8,37)	893 (6)	⊕⊕⊕○ Moderat ²

*Basis risiko: Vi har brukt tall fra Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser og regnet ut basis risiko (insidens) for iskemisk hjerneslag i den generelle norske befolkning over 16 år.

**GRADE Working Group grades of evidence, se forklaring side 29. Observasjonsstudier har et design som medfører at resultatene har høy risiko for systematiske feil, og derfor vil vi i utgangspunktet ha lav grad av tillit til effekt-estimatene i henhold til GRADE. Punkt 1 under begrunner ytterligere trekk i kvalitet, og punkt 2 begrunner oppgradering.

1: Bredt konfidensintervall

2: Stor effekt

KI: Konfidensintervall; RR: Relativ risiko

Hva sier dokumentasjonen?

Basert på dokumentasjon i den systematiske oversikten, kan vi slå fast at:

- det *trolig* var en økt risiko for iskemisk hjerneslag når man drakk 100 g alkohol daglig sammenliknet med ingen alkoholbruk. Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi vet ikke over hvor lang tid alkoholeksponeringen pågikk for at risikoen ble økt – dager, måneder eller år, eller om ulike aldersgrupper hadde forskjellig risiko.
- det var en uavklart risiko for iskemisk hjerneslag når man drakk 25 eller 50 g alkohol daglig sammenliknet med ingen alkoholbruk. Forskningsdokumentasjonen er for svak til at vi kan konkludere om det var en sammenheng mellom disse mengdene

alkoholinntak og iskemisk hjerneslag. Vi har svært liten tillit til at effektestimatene ligger nær den sanne effekten.

Hovedfunnet til Ronksley og medarbeidere var at personer som drakk alkohol på studietidspunktet hadde en risiko for iskemisk hjerneslag tilsvarende RR 0,92 (KI 0,85 til 1,00) sammenliknet med de som ikke drakk alkohol. Dette estimatet var ikke presentert på en slik måte at det var mulig å vite hvilken alkoholmengde som lå til grunn for utfallet. Vi har for lite informasjon til å anslå vår tillit til effektestimatet.

Sammenfattet konkluderer vi med at alkoholbruk på 100 g daglig *trolig* økte risikoen for iskemisk hjerneslag hos ellers friske personer sammenliknet med det å ikke drikke alkohol. Det kommer ikke frem av dokumentasjonen over hvor lang tid den aktuelle alkohol-eksponeringen pågikk for at risikoen for hjerneslag økte – dager, måneder eller år. Det kommer heller ikke frem om for eksempel ulike kjønn og aldersgrupper hadde forskjellig risiko ved alkoholinntak.

Vi vil understreke at Corrao og medarbeidere har gitt mangelfull informasjon om studiepopulasjonen og karakteristika av eventuelle kontrollgrupper og kontrolleksponering. Likevel har vi valgt å ikke trekke for dette, både fordi det var gjort en kvalitetsvurdering av studier og at resultatene angivelig skal reflektere personer som i utgangspunktet var friske. Vi har valgt å stole på forfatternes vurdering, selv om vi ikke har informasjon nok til å kunne kontrollere det. Videre er det ikke informasjon om hvordan utfallene ble målt, og ikke spesifisert hvilke forvekslingsfaktorer som var tatt hensyn til i analysene. Vi kan derfor ikke utelukke at resultatene kan ha vært påvirket av andre levevaner som røyking, inaktivitet, kroppsvekt, eller diett. Det er heller ikke nevnt hvorvidt man inkluderte tilfeller av TIA (“transient ischemic attack” / “forbigående symptomer på hjerneslag”). Det er ikke informasjon om type benyttet alkoholdrikk. Vi kunne ikke ut fra oversikten finne hvilke 28 av de 51 inkluderte primærstudiene som var tatt med i meta-analyser. Ved en målrettet gjennomgang av alle primærstudiene i de tre oversiktene til Corrao og medarbeidere, fant vi at den informasjonen vi savnet kun delvis var rapportert der. Det er for svak dokumentasjon og med upresise effektestimat til å kunne si om det er en sammenheng mellom inntak av 25 eller 50 g alkohol og risiko for iskemisk hjerneslag.

Daglig alkoholinntak og hemoragisk hjerneslag (hjerneblødning)

I Corrao (1999, 2004) (42;44) ble også sammenhengen mellom alkoholinntak og hemoragisk hjerneslag studert. Forfatterne oppsummerte resultater fra til sammen ni kohort- og kaskontrollstudier, og de fant at alle ni hadde tilfredsstillende kvalitet (se avsnittet om iskemisk hjerneslag over). Oversikten gir ikke informasjon om hvilke land studiene var gjennomført i. Som for iskemisk hjerneslag (se over), var det gjort meta-regresjoner i flere steg/ flere modeller hvor det var tatt hensyn til studiekvalitet, studietype og rapporterte justeringer for relevante forvekslingsvariabler. Det er ikke rapportert separate estimater for studietyper. I tabell 3b) har vi formidlet resultatene fra 2004 publikasjonen sammen med våre GRADE-vurderinger.

Ronksley og medarbeidere (2011) har kun rapportert *ett* estimat basert på sammenslåing av 12 kohortstudier, som skal reflektere sammenhengen mellom alkoholforbruk og hemoragisk hjerneslag – uten å oppgi mengde alkohol. Vi har rapportert hovedfunnet i teksten

under. I vedlegg 5 finnes detaljer om de systematiske oversiktene, og i vedlegg 6 (tabell b) finnes flere resultater.

Tabell 3b) Forholdet mellom alkoholinntak og risiko for hemoragisk hjerneslag

Pasienter/ populasjon: Kvinner og menn.

Land: Ikke presist angitt i oversikten

Eksponeeringsfaktor: Alkoholinntak i gram/dag (0,8 gram alkohol /ml, 28 gram/ounce, 12,5 gram/drink).

Sammenlikning: Ingen informasjon om kontrollleksponering.

***Basis risiko:** Ikke oppgitt i den systematiske oversikten. Vi har brukt tall fra Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser og regnet ut basis risiko (insidens) for hemoragisk hjerneslag i den generelle norske befolkning over 16 år (34).

Utfall Hemoragisk hjerneslag	Sammenlikning av risiko mellom basis risiko* og risiko ved alkoholeksponering		Relativ effekt (95 % KI)	Antall del-takere (studier)	Grad av tillit til estimatet (GRADE)**
	Basis risiko*	Risiko ved alkoholeksponering			
Hemoragisk hjerneslag ved 25 g alkohol per dag (44)	54 per 100 000	64 per 100 000 (52 til 80)	RR 1,19 (0,97 til 1,46)	1192 (9)	⊕○○○ Svært lav ¹
Hemoragisk hjerneslag ved 50 g alkohol per dag (44)	54 per 100 000	97 per 100 000 (78 til 122)	RR 1,82 (1,46 til 2,28)	1192 (9)	⊕⊕⊕○ Moderat ²
Hemoragisk hjerneslag ved 100 g alkohol per dag (44)	54 per 100 000	251 per 100 000 (179 til 352)	RR 4,7 (3,35 til 6,59)	1192 (9)	⊕⊕⊕⊕ Høy ^{2,3}

*Basis risiko: Vi har brukt tall fra Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser og regnet ut basis risiko (insidens) for hemoragisk hjerneslag i den generelle norske befolkning over 16 år.

**GRADE Working Group grades of evidence, se forklaring side 29. Observasjonsstudier har et design som medfører at resultatene har høy risiko for systematiske feil, og derfor vil vi i utgangspunktet ha lav grad av tillit til dokumentasjonen i henhold til GRADE. Punkt 1 under begrunner ytterligere trekk i kvalitet, og punkt 2 og 3 begrunner oppgradering.

1: Bredt konfidensintervall

2: Indikasjon på dose –respons sammenheng, som støttes av plot vist i artikkelen

3: Stor effekt

KI: Konfidensintervall; RR: Relativ risiko

Hva sier dokumentasjonen?

Basert på dokumentasjon i de systematiske oversiktene, har vi funnet at:

- det var en økt risiko for hemoragisk hjerneslag når man inntok 100 g alkohol daglig sammenliknet med ingen alkoholbruk. Vi har stor tillit til at effektestimaten ligger nær den sanne effekten
- det var trolig en økt risiko for hemoragisk hjerneslag når man inntok 50 g alkohol daglig sammenliknet med ingen alkoholbruk. Vi har middels tillit til effektestimaten: effektestimaten ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimaten kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.
- det var en uavklart risiko når man drakk 25 g alkohol daglig sammenliknet med ingen alkoholbruk. Den beste forskningsdokumentasjonen som vi har funnet på feltet (tabell 3b) er likevel for svak til at vi kan konkludere om det er en sammenheng mellom 25 g alkohol og hemoragisk hjerneslag. Vi har svært liten tillit til at effektestimaten ligger nær den sanne effekten.

Hovedfunnet til Ronksley og medarbeidere var at personer som drakk alkohol på studietidspunktet hadde en risiko for hemoragisk hjerneslag tilsvarende RR 1,14 (KI 0,97 til 1,34). Dette estimatet var ikke presentert på en slik måte at det var mulig å vite hvilken alkoholemengde som lå til grunn for utfallet. Vi har svært liten tillit til at estimatet ligger nær den sanne effekten.

Sammenfattet konkluderer vi med at det var en økt risiko for hemoragisk hjerneslag når man inntok 100 g alkohol og trolig også når man inntok 50 g alkohol daglig sammenliknet med ingen alkoholbruk. Det kommer ikke frem av dokumentasjonen over hvor lang tid (dager, måneder eller år) den aktuelle alkoholeksponeringen pågikk for at risikoen for hemoragisk hjerneslag økte. Det kommer heller ikke frem om for eksempel ulike kjønn og aldersgrupper hadde forskjellig risiko ved alkoholinntak.

Vi vil understreke at Corrao og medarbeidere har gitt mangelfull informasjon om studiepopulasjonen og karakteristika av eventuelle kontrollgrupper og kontrolleksponering (se også forrige kommentar under iskemisk hjerneslag). Videre er det ikke informasjon om hvordan utfallene ble målt, og ikke spesifisert hvilke forvekslingsfaktorer som var tatt hensyn til i analysene. Vi kan derfor ikke utelukke at resultatene kan ha vært påvirket av andre levevaner som røyking, inaktivitet, kroppsvekt, eller diett. Det er ikke informasjon om type benyttet alkoholdrikk. Ved en målrettet gjennomgang av primærstudiene fant vi at den informasjonen vi savnet kun delvis var rapportert der. Det er for svak dokumentasjon til å si om det er en sammenhengen mellom inntak av 25 g alkohol og risiko for hemoragisk hjerneslag.

Daglig alkoholinntak og død av hjerneslag (iskemisk og hemoragisk hjerneslag sett under ett)

Tabell 3c) Forholdet mellom alkoholinntak og risiko for død av hjerneslag

Utfall: Død av hjerneslag	Sammenligning av risiko mellom basis risiko og risiko ved alkoholeksponering		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltakere (studier)	Grad av tillit til estimatet (GRADE)**
	Basis risiko*	Risiko ved alkoholeksponering			
Død av hjerneslag (blant personer som drikker alkohol; mengde alkohol per dag ikke oppgitt) (45)	81 per 100 000	86 per 100 000 (74 til 100)	RR 1,06 (0,91 til 1,23)	723 571 (10)	⊕○○○ Svært lav ^{1,2}
Død av hjerneslag ved <2,5 g alkohol per dag (45)	81 per 100 000	81 per 100 000 (61 til 109)	RR 1,00 (0,75 til 1,34)	Ikke oppgitt (3) ⁴	⊕○○○ Svært lav ^{1,3}
Død av hjerneslag ved 2,5 til 14,9 g alkohol per dag (45)	81 per 100 000	70 per 100 000 (61 til 80)	RR 0,86 (0,75 til 0,99)	Ikke oppgitt (6) ⁴	⊕○○○ Svært lav ³
Død av hjerneslag ved 15 til 29,9 g alkohol per dag (45)	81 per 100 000	93 per 100 000 (70 til 125)	RR 1,15 (0,86 til 1,54)	Ikke oppgitt (6) ⁴	⊕○○○ Svært lav ^{1,3}
Død av hjerneslag ved 30 til 60 g alkohol per dag (45)	81 per 100 000	89 per 100 000 (69 til 118)	RR 1,10 (0,85 til 1,45)	Ikke oppgitt (5) ⁴	⊕○○○ Svært lav ^{1,3}
Død av hjerneslag ved > 60 g alkohol per dag (45)	81 per 100 000	117 per 100 000 (80 til 170)	RR 1,44 (0,99 til 2,1)	Ikke oppgitt (3) ⁴	⊕○○○ Svært lav ^{1,3}

*Basis risiko: Vi har brukt tall fra Statistisk sentralbyrå og regnet ut basis risiko (insidens) for død av hjerneslag i den generelle norske befolkning over 16 år.

**GRADE Working Group grades of evidence, se forklaring side 29. Observasjonsstudier har et design som medfører at resultatene har høy risiko for systematiske feil, og derfor vil vi i utgangspunktet ha lav grad av tillit til effektestimater i henhold til GRADE. Punktene under begrunner ytterligere trekk i kvalitet.

1: Bredt konfidensintervall

2: Både statistisk heterogenitet ($I^2 = 73,1\%$) og heterogenitet funnet ved visuell inspeksjon av Forest Plot. Noen av enkeltstudiene har konkludert med alkoholeksponering som en ulempe, noen med fordel, mens andre finner ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Vi oppfatter at det er en uforklart heterogenitet.

3: Vi har valgt å trekke for heterogenitet da studiene er blant de 10, men vi mangler informasjon tilsvarende den i punkt 2 over

4: Vi vet ikke hvilke studier som er inkludert i dette utfallet, men de er alle inkludert i de 10

KI: Konfidensintervall; RR: Relativ risiko

Ronksley og medarbeidere (45) evaluerte 10 prospektive kohortstudier med totalt 723 571 deltakere for å studere sammenhengen mellom alkohol og død av hjerneslag (2011). Oversiktsforfatterne har ikke gjort separate analyser for type hjerneslag, men har studert iskemisk og hemoragisk hjerneslag under ett. Primærstudiene var fra USA, Kina, Japan, Danmark, Sverige, Finland, Skottland, Serbia og Montenegro mellom 1980 og 2009.

I oversikten er det presentert meta-analyser for mange utfall relatert til hjerte- og karsykdommer, inkludert analyser av sammenhengen mellom ulike alkoholmengder og hjerneslag og død. Hovedresultatene har vi presentert under. Vi har valgt å ikke ta med resultatene fra sensitivitetsanalyser for kjønn, oppfølgingsperiode, sammenlikning mellom ikke-avholdende versus livstids totalavholdende, og separate analyser av studier med svak justering og sterk justering for forvekslingsfaktorer. Interesserte oppfordres til å lese resultatene for disse sensitivitetsanalysene i oversikten.

I tabell 3c) under er hovedresultater med våre GRADE-vurderinger presentert for de alkoholvolum som oversikten rapporterte. I tillegg finnes en mer detaljert beskrivelse av Ronksley i vedlegg 5.

Hva sier dokumentasjonen?

Basert på dokumentasjon som vi har vurdert at holder metodisk svært lav kvalitet, har vi funnet at det var en uavklart risiko for død relatert til hjerneslag:

- når man drakk mindre enn 2,5 g, 2,5 til 14,9 g, 15 til 29,9 g, 30 til 60 g, og over 60 g alkohol daglig sammenliknet med ingen alkoholbruk. Forskningsdokumentasjonen som vi har funnet og vist i tabell 3c, er for svak til at vi kan konkludere om det var en sammenheng mellom de studerte mengdene alkoholinntak og dødsfall som følge av hjerneslag.

Sammenfattet konkluderer vi med at vi ikke vet om det er en sammenhengen mellom inntak av alkohol og risiko for død av hjerneslag. Resultatene som vi har hentet fra oversikten, er basert på dokumentasjon fra observasjonsstudier. Vi har svært liten tillit til at effektestimatene ligger nær den sanne verdien, og derfor fraråder vi å trekke noen konklusjoner om alkohol og risiko for død av hjerneslag (hemoragisk og iskemisk hjerneslag sett under ett).

Alkohol og atrieflimmer

Én systematisk oversikt av høy metodisk kvalitet evaluerte sammenhengen mellom alkohol og risiko for atrieflimmer. Under er resultatene med våre GRADE-vurderinger presentert for:

- Alkoholinntak (daglig) og risiko for atrieflimmer (Samokhvalov)

Samokhvalov (2010) evaluerte seks studier (fem kohortstudier og én kaskontrollstudie) som hadde studert alkoholkonsum og risiko for atrieflimmer (41). Studiene var gjennomført i Storbritannia, USA, Finland, og Danmark i 1987–2008. Totalt var det 4767 i eksponeringsgruppene og 63124 i kontrollgruppene. Forfatterne utførte blant annet regresjonsanalyser for å avklare dose-respons forholdet. Resultater fra meta-analysene i oversikten vises i tabell 4 sammen med våre GRADE-vurderinger. I vedlegg 5 er detaljer fra oversikten gjengitt, og i vedlegg 6 (tabell c) er flere resultater presentert.

Tabell 4, Forholdet mellom alkoholinntak og risiko for atrieflimmer

Utfall	Sammenligning av risiko mellom basis risiko og risiko ved alkoholeksponering		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltakere (studier)	Grad av tillit til estimatet (GRADE)**
	Basis risiko*	Risiko ved alkoholeksponering			
Atrieflimmer ved 24 g alkohol per dag, kvinner (41)	3 per 1000	3 per 1000 (3 til 3)	RR 1,07 (1,04 til 1,10)	67891 (6)	⊕⊕⊕○ Moderat ¹
Atrieflimmer ved 60 g alkohol per dag, kvinner (41)	3 per 1000	4 per 1000 (3 til 4)	RR 1,42 (1,23 til 1,64)	67891 (6)	⊕⊕⊕○ Moderat ¹
Atrieflimmer ved 120 g alkohol per dag, kvinner (41)	3 per 1000	5 per 1000 (4 til 8)	RR 2,02 (1,60 til 2,97)	67891 (6)	⊕⊕⊕○ Moderat ^{1,2}
Atrieflimmer ved 24 g alkohol per dag, menn (41)	4 per 1000	4 per 1000 (4 til 4)	RR 1,08 (1,04 til 1,11)	Ikke oppgitt (5)	⊕⊕⊕○ Moderat ¹
Atrieflimmer ved 60 g alkohol per dag, menn (41)	4 per 1000	5 per 1000 (5 til 6)	RR 1,44 (1,23 til 1,69)	Ikke oppgitt (5)	⊕⊕⊕○ Moderat ¹
Atrieflimmer ved 120 g alkohol per dag, menn (41)	4 per 1000	8 per 1000 (6 til 11)	RR 2,09 (1,52 til 2,86)	Ikke oppgitt (5)	⊕⊕⊕○ Moderat ^{1,2}

*Basis risiko: Vi brukte insidenstall for atrieflimmer fra Tromsø studien som basis risiko (36).

**GRADE Working Group grades of evidence, se forklaring side 29. Observasjonsstudier har et design som medfører at resultatene har høy risiko for systematiske feil, og derfor vil vi i utgangspunktet ha lav grad av tillit til effektestimater i henhold til GRADE. Punkt 1 under begrunner oppgradering.

1: Vi har oppgradert vår tillit til effektestimater fordi vi finner en sannsynlig dose-respons sammenheng både for kvinner og for menn, selv om det var en liten overlapp i konfidensintervaller.

2: Vi har ikke oppgradert vår tillit til effektestimater for stor effekt, fordi vi allerede har oppgradert for en sannsynlig dose-respons sammenheng til tross for at det var noe overlapp i konfidensintervaller. I et helhetsperspektiv vurderte vi derfor at det ikke var riktig å gjøre ytterligere oppgradering.

KI: Konfidensintervall; RR: Relativ risiko

Hva sier dokumentasjonen?

Basert på dokumentasjon fra den systematiske oversikten, har vi funnet at det *trolig* var økt risiko for atrieflimmer:

- når kvinner drakk 24 g / 60 g / 120 g alkohol daglig sammenliknet med ingen alkoholbruk. Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.
- når menn drakk 24 g / 60 g / 120 g alkohol daglig sammenliknet med ingen alkoholbruk. Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.

Sammenfattet kan vi si at det *trolig* var økt risiko for atrieflimmer ved alkoholinntak på 24 g, 60 g, og 120 g, og at risikoen økte med økende mengde alkohol både for kvinner og for menn. Vi har middels grad av tillit til effektestimater for forholdet mellom daglig alkoholinntak og risikoen for å utvikle atrieflimmer.

Oversikten opplyste ikke om studiedeltakerne og kontroller var hjerte- og karfriske, men ved en målrettet gjennomgang av primærstudiene fant vi at kun én av primærstudiene inkluderte syke personer. Den studien hadde fått den minste vektningen i meta-analysene som var gjennomført. Videre var det beskrevet at det var tatt hensyn til forvekslingsfaktorer, uten at oversikten hadde spesifisert hvilke. Det kom frem av primærstudiene at det var gjort omfattende Cox-regresjonsanalyser der forvekslingsfaktorer som blant annet alder, kjønn, røyking, fysisk aktivitet, BMI, var tatt hensyn til. Det kom ikke frem hvor lang eksponeringstid som var studert, det vil si om eksponeringen for gitte alkoholmengder frem til eventuelt atrieflimmer inntraff varte i dager, uker, måneder eller flere år. Ved en målrettet gjennomgang av primærstudiene fant vi heller ikke denne informasjonen der.

Alkohol og hypertensjon

Én systematisk oversikt av høy metodisk kvalitet evaluerte sammenhengen mellom alkohol og risiko for hypertensjon. Under er resultatene med våre GRADE-vurderinger presentert for:

- Alkoholinntak (daglig) og risiko for hypertensjon (Corrao)

Corrao og medarbeidere (1999, 2004) (42;44) oppsummerte resultater fra tre studier som undersøkte dose-respons forholdet mellom alkoholinntak og hypertensjon. To var kohortstudier som oversiktsforfatterne ga en "høy kvalitets-skåre". Dataene fra de to studiene med totalt 5801 personer, ble analysert i en meta-regresjon der man tok hensyn til studie-kvalitet, studietype og rapporterte justeringer for "relevante forvekslingsfaktorer" (2004 publikasjonen, uten nærmere indikasjon av hvilke forvekslingsfaktorer). Det kommer ikke klart frem av oversikten i hvilke land studiene er gjennomført. Funnene er presentert i tabell 5, sammen med vår gradering av hvilken tillit vi har til resultatene. I vedlegg 5 finnes flere detaljer fra oversikten.

Tabell 5, Forholdet mellom alkoholinntak og risiko for hypertensjon

Pasienter/ populasjon: Ikke beskrevet

Land: Ikke beskrevet

Eksponeeringsfaktor: Alkoholinntak i gram/dag

Sammenlikning: "Non-drinkers"

Utfall Hypertensjon	Sammenligning av risiko mellom basis risiko og risiko ved alkoholeksponering		Antall deltakere (studier)	Grad av tillit til estimatet (GRADE)**
	Basis risiko*	Alkoholeksponering Relativ effekt (95 % KI)		
Hypertensjon ved 25 g alkohol per dag (44)	Ukjent	RR 1,43 (1,33 til 1,53)	5801 (2)	⊕⊕⊕○ Moderat ¹
Hypertensjon ved 50 g alkohol per dag (44)	Ukjent	RR 2,04 (1,77 til 2,35)	5801 (2)	⊕⊕⊕○ Moderat ¹
Hypertensjon ved 100 g alkohol per dag (44)	Ukjent	RR 4,15 (3,13 til 5,52)	5801 (2)	⊕⊕⊕⊕ Høy ^{1,2}

*Basis risiko: Ikke oppgitt i oversikten. Ikke funnet norske eller svenske tall for basis risiko.

**GRADE Working Group grades of evidence, se forklaring side 29. Kohortstudier har et studiedesign som medfører at resultatene har høy risiko for systematiske feil, og derfor vil vi i utgangspunktet ha lav grad av tillit til effektestimater i henhold til GRADE. Punktene under begrunner oppgradering i kvalitet.

1: Dose-respons sammenheng

2: Stor effekt

KI: Konfidensintervall; RR: Relativ risiko

Hva sier dokumentasjonen?

Basert på dokumentasjon i den systematiske oversikten, har vi funnet at det:

- *var* en betydelig økt risiko for hypertensjon når man inntok 100 g alkohol daglig sammenliknet med ingen alkoholbruk. Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.
- *trolig* var en økt risiko for hypertensjon når man inntok 25 g eller 50 g alkohol daglig sammenliknet med ingen alkoholbruk. Vi har middels tillit til effektestimaterne: effektestimaterne ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimaterne kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.

Sammenfattet har vi funnet at det var en økt risiko for hypertensjon ved alkoholinntak på 100 g daglig, og *trolig* også ved alkoholemengder på 25 og 50 g daglig. Vi vet ikke over hvor lang tid alkoholeksponeringen pågikk, – dager, uker, måneder eller år, eller om ulike kjønn og aldersgrupper hadde forskjellig risiko.

Vi vil understreke at Corrao og medarbeidere har gitt mangelfull informasjon om studiepopulasjonen og karakteristika av eventuelle kontrollgrupper og kontrolleksponering. Likevel har vi valgt å ikke trekke for dette, både fordi det var gjort en kvalitetsvurdering av studier og at resultatene skal angivelig reflektere personer som i utgangspunktet var friske. Vi har valgt å stole på forfatternes vurdering, selv om vi ikke har informasjon nok til å kunne kontrollere det. Videre er det ikke informasjon om hvordan utfallene ble målt, og ikke spesifisert hvilke forvekslingsfaktorer som var tatt hensyn til i analysene. Vi kan derfor ikke utelukke at resultatene kan ha vært påvirket av andre levevaner som røyking, inaktivitet, kroppsvekt, eller diett. Det er ikke informasjon om type benyttet alkoholdrikk. Ved en målrettet gjennomgang av primærstudiene fant vi at den informasjonen vi savnet kun delvis var rapportert der.

Alkohol og biologiske markører

Én systematisk oversikt av høy metodisk kvalitet, Brien og medarbeidere (39), evaluerte sammenhengen mellom alkohol og nivå av biologiske markører som kan være assosiert med risiko for koronar hjertesykdom(39). Under er resultatene med våre GRADE-vurderinger presentert for:

- Alkoholinntak (daglig) og lipider (Brien); tabell 6a)
- Alkoholinntak (daglig) og inflammatoriske faktorer (Brien); tabell 6b)
- Alkoholinntak (daglig) og hemostatiske faktorer (Brien); tabell 6c)
- Alkoholinntak (daglig) og adipocyte hormoner (Brien); tabell 6d)

Brien (2011) oppsummerte systematisk 63 studier om sammenhengen mellom alkohol og nivå av biologiske markører. Til sammen 36 av studiene hadde brukt et såkalt “overkryssingsdesign” – de fleste med utvaskingsperiode, 24 studier var før- og etterstudier, mens

tre studier var toarmedede randomiserte kontrollerte studier. Kontrollgruppene fikk vanligvis vann, fruktjuice eller en alkoholfri drikk (vin eller øl). Flere av studiene inkluderte personer med tilleggsfaktorer som kan ha påvirket nivået av biomarkører i blodet, slik som diabetes, røyking, aterosklerose og overvekt.

Oversiktsforfatterne fant at sammenslåing av data i meta-analyser var mulig for 44 av studiene. Meta-analysene inkluderte følgende biologiske markører: HDL-kolesterol (high density lipoprotein), totalkolesterol, triglyserider, LDL-kolesterol (low density lipoprotein), apolipoprotein A1, Lp(a)lipoprotein, C reaktivt protein (CRP), interleukin 6, tumor nekrose faktor α , plasminogen aktivator inhibitor, fibrinogen og adiponektin (sannsynligvis total-adiponektin, men står ikke spesifisert). Man evaluerte den gjennomsnittlige endring i nivå av markørene etter alkoholinntak.

Oversiktsforfatterne utførte analyser (sensitivitetsanalyser) for studiedesign og type alkoholdrikk. Standard alkoholenhet ble kategorisert slik: <2,5 gram per dag (<0,5 drink), 2,5–14,9 gram per dag (omtrent 0,5–1 drink), 15–29,9 gram per dag (omtrent 1–2,5 drinker), 30–60 gram per dag (omtrent 2,5–5 drinker), og >60 gram per dag (≥ 5 drinker). Tabell 6 a–d viser de viktigste resultater og vår GRADE-vurdering. I vedlegg 6 er flere resultater fra Brien presentert i tabell d).

Alkoholinntak og lipider

Tabell 6a) Forholdet mellom alkoholbruk og endring i nivå av lipider

Pasienter/ populasjon: Voksne uten kardiovaskulær diagnose før studiestart. Likevel er det også inkludert studier som omfatter personer som har diabetes, røyker, er overvektige eller har aterosklerose.

Land: Ikke angitt

Eksponeeringsfaktor: Alkoholinntak i gram/dag

Sammenlikning: Kontrolldrikk var oftest vann, frukt juice eller en alkoholfri drikk (vin eller øl).

Utfall	Sammenligning av nivå av biomarkører mellom uekspontert og alkoholekspontert gruppe		Gjennomsnittlige endring i nivå av biomarkør (95 % KI)	Antall deltakere (studier)	Grad av tillit til estimatet (GRADE)**
	Ingen alkohol	Alkoholeksponeering			
HDL-kolesterol, randomiserte overkryssingsstudier	vann, juice eller alkoholfri drikk	>10 g (gj.snitt 33 g; 10–75) alkohol per dag i 2 til 12 uker (gj.snitt 3,8 uker)	0,100 mmol/l (0,072 til 0,128) Signifikant	502 (16)	⊕⊕⊕⊙ Moderat ¹
HDL-kolesterol, før- og etterstudier og overkryssingsstudier	vann, juice eller alkoholfri drikk	>12,5 g alkohol per dag	0,094 mmol/l (0,064 til 0,123) ($p < 0,01$)	796 (33)	⊕⊙⊙⊙ Svært lav ²
LDL-kolesterol, randomiserte overkryssingsstudier	vann, juice eller alkoholfri drikk	>12 g (gj.snitt 32,5 g; 12–75) alkohol per dag i 2 til 12 uker (gj.snitt 4 uker)	-0,064 mmol/l (-0,141 til 0,012) (NS)	339 (10)	⊕⊕⊕⊙ Moderat ¹
LDL-kolesterol, før- og etterstudier og overkryssingsstudier	vann, juice eller alkoholfri drikk	>12,5 g alkohol per dag	-0,11 mmol/l (-0,22 til 0,006) (NS)	513 (24)	⊕⊙⊙⊙ Svært lav ^{1,2}
Totalkolesterol, randomiserte overkryssingsstudier	vann, juice eller alkoholfri drikk	>12 g (gj.snitt 31 g; 12–75) alkohol per dag i 2 til 12 uker (gj.snitt 4 uker)	-0,004 mmol/l (-0,078 til 0,070) (NS)	Ukjent (16)	⊕⊕⊕⊙ Moderat ¹
Totalkolesterol, før- og etterstudier og overkryssingsstudier	vann, juice eller alkoholfri drikk	>12,5 g alkohol per dag	0,00 mmol/l (-0,066 til 0,067) (NS)	596 (26)	⊕⊙⊙⊙ Svært lav ¹

Triglyserider, randomiserte overkryssingsstudier	vann, juice eller alkoholfri drikk	>12 g (gj.snitt 32 g; 12–75) alkohol per dag i 2 til 12 uker (gj.snitt 4 uker)	0,030 (mmol/l) (-0,016 til 0,076) (NS)	Ukjent (16)	⊕⊕⊕○ Moderat ¹
Triglyserider, før- og etterstudier og overkryssingsstudier	vann, juice eller alkoholfri drikk	>12,5 g alkohol per dag	0,016 (mmol/l) (-0,018 til 0,051) (NS)	752 (31)	⊕⊕○○ Lav
Apolipoprotein A1, før- og etterstudier og overkryssingsstudier	vann, juice eller alkoholfri drikk	>12,5 g alkohol per dag	0,101 (g/l) (0,073 til 0,129) (p<0,01)	374 (16)	⊕○○○ Svært lav ^{1,2}
Lp(a)lipoprotein, før- og etterstudier og overkryssingsstudier	vann, juice eller alkoholfri drikk	>12,5 g alkohol per dag	0,80 (mg/dl) (-4,17 til 5,76) (NS)	114 (3)	⊕○○○ Svært lav ¹

*Basis risiko: Ikke oppgitt i oversikten. **GRADE Working Group grades of evidence, se side 29. Effektestimat fra randomiserte kontrollerte studier starter med høy grad av tillit i henhold til GRADE. For estimat som er basert på en sammenslåing av både overkryssingsstudier og før- og etterstudier vil man med GRADE starte på nivået lav grad av tillit. Punktene under begrunner trekk i GRADE-nivå.

1) Små studier

2) Heterogenitet mellom studiene påvist.

KI: Konfidensintervall; RR: Relativ risiko; NS: Not significant.

Hva sier dokumentasjonen?

Basert på dokumentasjon fra den systematiske oversikten, har vi funnet at:

- det å drikke mer enn 10 g (gjennomsnitt 33 g; 10–75) alkohol per dag *trolig* utgjorde en liten fordel i HDL-kolesterol nivå sammenliknet med når man ikke drakk alkohol. Høyt nivå anses som gunstig. Oppfølgingstid i gjennomsnitt 3,8 uker (2 til 12 uker), totalt ble 502 personer studert. Vi har middels tillit til effektestimatet: effektestimatet ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimatet kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.
- det å drikke mer enn 12 g (gjennomsnitt 32,5 g; 12–75) alkohol per dag *trolig* utgjorde liten eller ingen forskjell i LDL-kolesterol nivå sammenliknet med når man ikke drakk alkohol. Lavt nivå anses som gunstig. Oppfølgingstid på i gjennomsnitt 4 uker (2 til 12 uker), totalt ble 339 personer studert. Vi har middels tillit til effektestimatet: effektestimatet ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimatet kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.
- det å drikke mer enn 12 g (gjennomsnitt 31 g; 12–75) alkohol per dag *trolig* utgjorde liten eller ingen forskjell i total kolesterol nivå sammenliknet med når man ikke drakk alkohol. Lavt nivå anses som gunstig. Oppfølgingstid på 4 uker (2 til 12 uker), totalt ble 469 personer studert. Vi har middels tillit til effektestimatet: effektestimatet ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimatet kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.
- det å drikke mer enn 12 g (gjennomsnitt 32 g; 12–75) alkohol per dag *muligens* utgjorde liten eller ingen forskjell i triglyserid-nivå sammenliknet med når man ikke drakk alkohol. Lavt nivå anses som gunstig. Oppfølgingstid på i gjennomsnitt 4 uker (2 til 12 uker), totalt ble 542 personer studert. Vi har begrenset tillit til effektestimatet: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.

Dokumentasjon som vi har funnet viser at resultatene for Lp(a)lipoprotein (gunstig med lavere) og apolipoprotein A1 (gunstig med høyere) etter daglig alkoholbruk på over 12,5 gram – har høy risiko for systematiske skjevheter, og vi kan ikke trekke noen konklusjoner basert på disse funnene.

Sammenfattet konkluderer vi med at det å drikke mellom 10 og 75 g alkohol daglig for ellers friske personer, *trolig* bidro til noe høyere (gunstigere) nivå av HDL-kolesterol sammenliknet med når man ikke drakk alkohol. Resultatene baserer seg på små studier (5 til

100 deltakere) som i hovedsak inkluderte personer under 50 år og som ble studert i 2 til 12 uker. For nivåene av LDL- og totalkolesterol viser resultatene etter tilsvarende alkoholinntak at det *trolig* er liten eller ingen forskjell sammenlignet med når man ikke drakk alkohol – og *muligens* heller ingen forskjell i triglyserid-nivå. Disse resultatene baserer seg også på små studier (5 til 100 deltakere) som i hovedsak inkluderte personer under 50 år og som ble studert i 2 til 12 uker. Vi vet ikke hvorvidt det å drikke mer enn 12,5 g alkohol daglig for ellers friske personer bidro til endring i nivå av Lp(a)lipoprotein eller apolipoprotein A1.

Analyser der resultater fra både før- og etterstudier og overkryssingsstudier var sammen slått, indikerte økende HDL-kolesterol ved økende alkoholinntak (12,5 til 29,9 g alkohol/dag: MD 0,072 mmol/L, KI: 0,024–0,119; 30 til 60 g alkohol/dag: MD 0,103 mmol/L, KI: 0,065–0,141; >60 g alkohol/dag: MD 0,141 mmol/L, KI: 0,042–0,240; p for trend 0,013). Disse effektestimater vil vi med GRADE-metodologien si at vi har svært lav tillit til at ligger nær den sanne verdi, og vi kan ikke trekke noen konklusjon om en dose-respons sammenheng eksisterer.

Alkoholinntak og inflammatoriske markører

Tabell 6b) Forholdet mellom alkoholbruk og endring i inflammatoriske markører

Pasienter/ populasjon: Voksne uten kardiovaskulær diagnose før studiestart (likevel er det også inkludert studier som omfatter personer som har diabetes, røyker, er overvektige eller har aterosklerose).

Land: Ikke angitt

Eksponeringsfaktor: Alkoholinntak i gram/dag

Sammenlikning: Kontrolldrikk var oftest vann, frukt juice eller en alkoholfri vin / øl.

Utfall	Sammenligning av nivå av biomarkører mellom ueksponert og alkoholeksponert gruppe		Gjennomsnittlige endring i nivå av biomarkør (95 % KI)	Antall deltagere (studier)	Grad av tillit til estimat (GRADE)**
	Ingen alkohol	Alkoholeksponering			
C reaktivt protein (CRP), før- og etterstudier og overkryssingsstudier	vann, juice eller alkoholfri drikk	>15 g (gj.snitt 28 g; 15–40) alkohol per dag	-0,11 (mg/l) (-0,31 til 0,10) (NS)	186 (5)	⊕○○○ Svært lav ¹
Interleukin 6, før- og etterstudier og overkryssingsstudier	vann, juice eller alkoholfri drikk	>11 g (11–22) alkohol per dag	0,502 (pg/ml) (-0,3482 til 4,486) (NS)	144 (2)	⊕○○○ Svært lav ¹
Tumor nekrose faktor α, før- og etterstudier og overkryssingsstudier	vann, juice eller alkoholfri drikk	>11 g (11–53) g alkohol per dag	-0,469 (pg/ml) (-32,02 til 31,08) (NS)	121 (3)	⊕○○○ Svært lav ¹

*Basis risiko: Ikke oppgitt i den systematiske oversikten. **GRADE Working Group grades of evidence, se side 29. For estimat som er basert på en sammenslåing av både overkryssingsstudier og før- og etter studier vil man med GRADE starte på nivået lav grad av tillit. Punktet under begrunner trekk i GRADE-nivå

1: Få og små studier

KI: Konfidensintervall; NS: Ikke signifikant

Hva sier dokumentasjonen?

Basert på dokumentasjon som vi har vurdert, kan vi si at:

- vi har svært lav tillit til at effektestimater for CRP som følge av alkoholinntak over 15 g per dag ligger nær den sanne verdien.
- vi har svært lav tillit til effektestimater for interleukin 6 som følge av alkoholinntak over 11 g per dag ligger nær den sanne verdien.
- vi har svært lav tillit til effektestimater for tumor nekrose faktor α som følge av alkoholinntak over 11 g per dag ligger nær den sanne verdien.

Sammenfattet har vi vurdert at dokumentasjonen har høy risiko for å være beheftet med systematiske skjevheter, og vi kan ikke konkludere om daglig alkoholinntak over 15 g alkohol medførte endring i nivå av CRP, og om over 11 g alkohol medførte endring i nivå av interleukin 6 og tumor nekrose faktor α . Metodiske forhold som studiedesign, få og små studier gjør at og vi har svært liten tillit til at estimatene ligger nær den sanne verdien.

Alkoholinntak og hemostatiske faktorer

Tabell 6c) Forholdet mellom alkoholbruk og endring i nivå av hemostatiske faktorer

Pasienter/ populasjon: Voksne uten kardiovaskulær diagnose før studiestart (likevel er det også inkludert studier som omfatter personer som har diabetes, røyker, er overvektige eller har aterosklerose).

Land: Ikke angitt

Eksponeeringsfaktor: Alkoholinntak i gram/dag

Sammenlikning: Kontrolldrink var oftest vann, frukt juice eller en alkoholfri vin / øl.

Utfall	Sammenligning av nivå av biomarkører mellom ueksponert og alkoholeksponert gruppe		Gjennomsnittlige endring i nivå av biomarkør (95 % KI)	Antall deltagere (studier)	Grad av tillit til estimatet (GRADE)**
	Ingen alkohol	Alkoholeksponering			
Fibrinogen målt med randomiserte overkryssingsstudier	vann, juice eller alkoholfri drikk	>15 g (gjennomsnitt 25 g; 15–35) alkohol per dag	-0,208 (g/l) (-0,308 til -0,109) Signifikant	345 (6)	⊕⊕⊕○ Moderat ¹
Fibrinogen, før- og etterstudier og overkryssingsstudier	vann, juice eller alkoholfri drikk	>15 g (gjennomsnitt 24 g; 15–35) alkohol per dag	-0,20 (g/l) (-0,29 til -0,11) (p<0,01)	387 (7)	⊕○○○ Svært lav ¹
Plasminogen aktivator inhibitor 1, før- og etterstudier og overkryssingsstudier	vann, juice eller alkoholfri drikk	>16,5 g (gjennomsnitt 26 g 16,5–37,5) alkohol per dag	3,285 (ng/ml) (-0,898 til 7,469) (NS)	67 (3)	⊕○○○ Svært lav ¹
Vevs-plasminogen aktivator, før- og etterstudier og overkryssingsstudier	vann, juice eller alkoholfri drikk	>16,5 g (gjennomsnitt 26 g 16,5–37,5) alkohol per dag	0,754 (ng/ml) (-0,132 til 1,641) (NS)	67 (3)	⊕○○○ Svært lav ¹

*Basis risiko: Ikke oppgitt i den systematiske oversikten. **GRADE Working Group grades of evidence, se side 29. Effektestimat fra randomiserte kontrollerte studier starter med høy grad av tillit i henhold til GRADE. For estimat som er basert på en sammenslåing av både overkryssingsstudier og før- og etterstudier vil man med GRADE starte på nivået lav grad av tillit. Punktet under begrunner trekk i GRADE-nivå.

1: Små studier

KI: Konfidensintervall; NS: Ikke signifikant

Hva sier dokumentasjonen?

Basert på dokumentasjon som vi har vurdert, kan vi si at:

- det å drikke mer enn 15 g (gjennomsnitt 25 g; 15–35) alkohol per dag *trolig* medførte lavere (gunstig) fibrinogen-nivå sammenliknet med når man ikke drakk alkohol. Oppfølgingstid på i gjennomsnitt 3,5 uker (3 til 4 uker). Vi har middels tillit til effektestimatet: effektestimatet ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimatet kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.
- effektestimatene for plasminogen aktivator inhibitor 1 og vevs-plasminogen aktivator etter daglig alkoholbruk på over 16,5 gram – ikke er til å stole på, og vi kan ikke trekke noen konklusjoner basert på disse funnene.

Sammenfattet konkluderer vi med at det å drikke mer enn 15 g alkohol daglig for ellers friske personer, *trolig* bidro til lavere/gunstigere nivå av fibrinogen sammenliknet med når man ikke drakk alkohol. Resultatene indikerer ikke hvilken type alkoholdrikk som ble

studert. Resultatene baserer seg på studier som i hovedsak inkluderte personer under 50 år og som ble fulgt opp i gjennomsnitt i 3,5 år (3 til 4 år).

Dokumentasjonen har for høy grad av risiko for systematiske skjevheter til å kunne bedømme om daglig alkoholinntak over 16,5 g alkohol medførte endring av plasminogen aktivator inhibitor 1 og vevs-plasminogen aktivator. Metodiske forhold som studiedesign, få og små studier gjør at og vi har svært liten tillit til at estimatene ligger nær den sanne verdien.

Alkoholinntak og adipocyte hormoner

Tabell 6d) Forholdet mellom alkoholbruk og endring i nivå av adipocyte hormoner

Pasienter/ populasjon: Voksne uten kardiovaskulær diagnose før studiestart. Likevel er det også inkludert studier som omfatter personer som har diabetes, røyker, er overvektige eller har aterosklerose.

Land: Ikke angitt

Eksponeeringsfaktor: Alkoholinntak i gram/dag

Sammenlikning: Kontrolldrikk var oftest vann, frukt juice eller alkoholfri vin / øl.

Utfall	Sammenligning av nivå av biomarkører mellom ueksponert og alkoholeksponert gruppe		Gjennomsnittlige endring i nivå av biomarkør (95 % KI)	Antall deltagere (studier)	Grad av tillit til estimatet (GRADE)**
	Ingen alkohol	Alkoholeksponering			
Adiponektin, før- og etterstudier og overkryssingsstudier	vann, juice eller alkoholfri drikk	>20 g (gj.snitt 33 g; 20–40) alkohol per dag	0,56 (mg/l) (0,39–0,72) (p<0,01)	108 (4)	⊕○○○ Svært lav ¹

*Basis risiko: Ikke oppgitt i den systematiske oversikten. **GRADE Working Group grades of evidence, se side 29.

For estimat som er basert på en sammenslåing av både overkryssingsstudier og før- og etterstudier vil man med GRADE starte på nivået lav grad av tillit. Punktet under begrunner trekk i GRADE-nivå.

1: Få og små studier

KI: Konfidensintervall

Hva sier dokumentasjonen?

Basert på dokumentasjon som vi har funnet, kan vi si at:

- effektestimaterne for adiponektin etter daglig alkoholbruk på over 20 gram i 3–6 uker – ikke er til å stole på – og vi kan ikke trekke noen konklusjoner basert på dette funnet.

Sammenfattet konkluderer vi med at dokumentasjonen er beheftet med for høy risiko for systematiske skjevheter til å kunne bedømme om daglig alkoholinntak over 20 g alkohol medførte endring av adiponektin. Metodiske forhold som studiedesign, få og små studier gjør at og vi har svært liten tillit til at estimatene ligger nær den sanne verdien.

Det mangler dokumentasjon om sammenhengen mellom alkoholinntak og blod-nivå av følgende biomarkører: leukocytter, von Willebrand faktor, plasminogen, thromboxane, e-selectine, intracellulær adhesjon molkeyl-1, vaskulær cellulær adhesjon molkeyl-1, og leptin.

Supplerende informasjon om primærstudiene inkludert i de systematiske oversiktene

De fem systematiske oversiktene inkluderte totalt 196 primærstudier som studerte sammenhengen mellom alkoholbruk og hjerte- og karsykdommer, inkludert biomarkører. Det var overlapp av 18 studier i Corrao og Ronsley. Brien og medarbeidere inkluderte kun studier som så på biomarkører assosiert med endring i risiko for koronar hjertesykdom.

Ronksley og medarbeidere inkluderte studier som så på sammenhengen mellom alkohol og hjerte- og karsykdommer. Samokhvalov og medarbeidere inkluderte kun studier som så på sammenhengen mellom alkohol og atrieflimmer. Mens både Corrao og medarbeidere, som så på utfallene koronarsykdom, hjerneslag og hypertensjon, og Guiraud og medarbeidere som så på utfallet iskemisk hjerneslag, inkluderte også studier som hadde sett på sammenhengen mellom alkohol og andre sykdommer enn hjerte- og karsykdommer.

Vi skulle i utgangspunktet basere oss på informasjon som var presentert i de systematiske oversiktene av høy metodisk kvalitet. Der vi fant mangler av informasjon om nasjonalitet, populasjon og kontrollpopulasjon/referansegruppe, helsestatus før eksponering, eksponeringstid, type og mengde alkoholdrikk, og om forvekslingsfaktorer – valgte vi å lete etter den informasjonen ved å lese målrettet i de originale studiene (vedlegg 7, tabellene a og b):

- I Ronksley fant vi hovedsakelig den informasjonen vi ønsket. Det var imidlertid ikke vist hvilke studier som ingikk i subgruppeanalysene, og for disse manglet også informasjon om heterogenitet mellom studiene.
- I Corrao manglet informasjon om populasjon og kontrollpopulasjon/referanse- gruppe, helsestatus før eksponering, eksponeringstid, type alkoholdrikk, og hvilke forvekslingsfaktorer som var tatt hensyn til. Informasjonen var samlet sett også mangelfullt rapportert i primærstudiene. Det var ikke mulig å finne hvilke studier som ingikk i subgruppeanalysene, forfatterne hadde ikke gitt tilstrekkelig informasjon om referansene.
- I Guiraud manglet informasjon om kontrollpopulasjon/ referansegruppe, helsestatus før eksponering, eksponeringstid, type alkoholdrikk, og hvilke forvekslingsfaktorer som var tatt hensyn til. Informasjonen var samlet sett også mangelfullt rapportert i primærstudiene.
- I Samokhvalov manglet informasjon om populasjon, kontrollpopulasjon/ referansegruppe, helsestatus før eksponering, eksponeringstid, type alkoholdrikk, og hvilke forvekslingsfaktorer som var tatt hensyn til. Informasjonen var samlet sett også mangelfullt rapportert i primærstudiene.
- I Brien manglet kun informasjon om nasjonalitet på studier, og den ble funnet i primærstudiene.

Diskusjon

Vi hadde som formål å oppsummere dokumentasjon fra systematiske oversikter om sammenhengen mellom alkoholinntak og hjerte- og karsykdom og/eller alkoholens påvirkning på faktorer som kan bidra til slik sykdom eller død.

Diskusjon av hovedresultater

Til tross for at vi identifiserte mange oversikter på feltet, var kun fem systematiske oversikter (syv publikasjoner) av høy metodisk kvalitet aktuelle for inklusjon i denne rapporten. Fire av oversiktene var fra 2010/2011, og den eldste var publisert i 1999 med ytterligere presentasjon av resultater i 2000 og 2004. Til sammen hadde oversiktene inkludert 196 relevante, unike primærstudier. De fleste oversiktene hadde oppsummert funn fra observasjonsstudier som studerte sammenhengen mellom inntak av alkohol og koronar hjertesykdom, død, hjerneslag, hypertensjon og atrieflimmer. Kun oversikten til Brien og medarbeidere som evaluerte effekt av alkohol på biomarkører, hadde inkludert randomiserte kontrollerte studier.

Det å studere effekt av alkohol på hjerte- og karsykdommer er, som nevnt innledningsvis, vanskelig. Grunnet etiske aspekter egner det seg lite å utføre randomiserte kontrollerte forsøk, og forskningsfeltet domineres naturligvis av observasjonsstudier – slik vi også har funnet. For å kunne evaluere hvorvidt resultatene er troverdige og å kunne kommunisere disse videre, er vi avhengig av tilstrekkelig informasjon i publikasjonene – uansett studie-design.

I våre vurderinger av forskningen har vi funnet at kun fem oversikter var gjennomført og presentert på en tilfredsstillende måte. For observasjonsstudier er det spesielt viktig å evaluere om assosiasjonen er uttrykk for tilfældighet, systematiske feil, konfundering eller om assosiasjonen kan være uttrykk for manipulering av data. Det er dessuten viktig å vite hvem resultatene henspeler på, hvem de kan overføres til, og i hvilke situasjoner. Mange av utfallsmålene som vi var interessert i og som vi fant i de fem oversiktene, var studert med metoder som er utsatt for skjevheter og bias. Svakheter i metodene har vi først og fremst tilskrevet måtene primærstudiene har blitt presentert og oppsummert på i de systematiske oversiktene. Selv ved en målrettet gjennomgang av primærstudiene, fant vi lite grunnlag for å ha større tillit til effektestimaterne.

Den best tilgjengelige og oppsummerte kunnskapen som vi har basert oss på, viser at friske personer som brukte 100 g alkohol daglig hadde betydelig økt risiko for hemoragisk hjerneslag og for hypertensjon, og *trolig* også økt risiko for iskemisk hjerneslag, sammenliknet med de som ikke drakk alkohol. Risikoen for hemoragisk hjerneslag var *trolig* også økt ved inntak av 50 g alkohol, og risikoen for hypertensjon var *trolig* økt både ved inntak

av 50 og 25 g alkohol. Vi vet ikke noe om hvor lang eksponeringstid i dager, uker, måneder eller år som lå til grunn for den økte risikoen, eller om risikoen var ulik for kjønn eller alder. Risikoen for hemoragisk hjerneslag og hypertensjon økte med økende mengde alkohol.

Vi fant også grunnlag for å kunne si at inntak av 24 g, 60 g og 120 g alkohol daglig *trolig* økte risikoen for atrieflimmer hos kvinner og menn, og risikoen økte med økende mengde alkohol for begge kjønn.

Dokumentasjonen er for svak til å konkludere om alkoholbruk endret risikoen for koronar hjertesykdom og koronar død, risikoen for død som følge av iskemisk og hemoragisk hjerneslag. Det betyr ikke at alkohol ikke påvirker sykdomsrisiko, men det betyr at vi ikke vet om risiko endres eller ikke, og vi kan heller ikke si noe om hvor liten eller stor en eventuell risiko er.

Til tross for at biomarkørenes virkningsmekanismer og rolle for hjerte- og karsykdom ikke er tilstrekkelig kartlagt, har vi valgt å ta med dokumentasjonen om sammenhengen mellom alkoholinntak og påvirkning på en rekke oppsummerte biomarkører:

- Dokumentasjonsgrunnlaget indikerer at alkoholinntak *trolig* ga en liten fordel i nivå av HDL-kolesterol og i nivå av fibrinogen hos friske personer etter ca 4 ukers intervensjon, sammenliknet med når de samme personene ikke drakk alkohol. Resultatene baserer seg på såkalte overkryssingsstudier med til sammen 502 deltakere. Vi har ikke informasjon om hvilket utgangspunkt deltakerne hadde med tanke på alkoholvaner forut for studieperioden, eller hva utgangsnivået for HDL-kolesterol var. Majoriteten av deltakerne var friske personer under 50 år, og de drakk ca. 33 gram (10 – 75 gram) alkohol daglig i studieperioden. Dette tilsvarer omtrent 2,5 glass vin 12 vol % eller 2,5 flasker (33 cl) øl 4,6 vol % daglig. Vi vet ikke hvilke langtidseffekter slik alkoholbruk gir, og vi kan ikke utelukke at resultatene kan ha vært påvirket av andre levevaner som røyking, inaktivitet, kroppsvekt, eller diett. Eventuelle bivirkninger av slikt alkoholforbruk er verken dokumentert eller diskutert i den systematiske oversikten (39). Oversiktsforfatterne konkluderte med en dose-respons assosiasjon mellom alkohol og økning i HDL-kolesterol, men denne slutningen er trukket basert på dokumentasjon med store forskningsmetodiske svakheter. Vi utelukker ikke at det er en dose-respons sammenheng relatert til alkohol og HDL-kolesterol, men konkluderer med at vi ikke vet om det er en slik sammenheng eller ikke.
- Det var *trolig* ingen eller liten effekt av alkohol på nivåene av LDL-kolesterol, total kolesterol og triglyserid etter en studieperiode på i gjennomsnitt 4 uker. Resultatene baserer seg på såkalte overkryssingsstudier med til sammen 339 (LDL-kolesterol), 469 (total kolesterol) og 542 (triglyserider) deltakere. Vi har ikke informasjon om hvilket utgangspunkt deltakerne hadde med tanke på alkoholvaner forut for studieperioden eller nivå av biomarkøren ved baseline. Langtidseffekter har vi heller ikke kunnskap om.
- Dokumentasjonen er for svak til å konkludere hvorvidt alkohol førte til endringer i nivå av CRP, interleukin 6, tumor nekrose faktor α , apolipoprotein A1, lp(a)lipoprotein, plasminogen aktivator inhibitor 1, vevs-plasminogen aktivator og adiponektin. Kunnskapen er også for svak til å kunne konkludere om det ga ulik effekt på biomarkører om man drakk øl, vin eller sprit.

Vi mangler systematisk oppsummert forskning av høy metodisk kvalitet for sammenhengen mellom alkoholinntak og kardiomyopati (hjertesvikt), diabetes mellitus og perifer vaskulær sykdom. Vi har heller ikke tilstrekkelig kunnskap om alkoholens effekt på nivå av leukocytter, von Willebrand faktor, plasminogen, thromboxane, e-selectine, intracellulær adhesjon molkeyl-1, vaskulær cellulær adhesjon molkeyl-1, og leptin.

Dokumentasjonen som vi har funnet er, foruten for biomarkørene, i stor grad basert på selvrapportert alkoholkonsum. Validiteten ved selvrappotering av alkoholforbruk har vært mye diskutert, og vil blant annet være avhengig av måleinstrumentet (spørreskjemaet og metoden) som er brukt (46).

Hvilken sammenheng det er mellom alkoholbruk og hjerte- og karsykdommer i den norske befolkningen, kan ikke resultatene i denne oversikten over systematiske oversikter klargjøre for oss. Blant annet har vi et annerledes drikkemønster i Norge enn i de fleste land der primærstudiene var utført. Det som skiller norsk eller nordisk drikkemønster fra det man kaller et kontinentalt drikkemønster er at vi ikke drikker like ofte, men at vi drikker relativt store mengder alkohol per drikketilfelle (47). Graff-Iversen og medarbeidere har nylig studert hvordan store mengder alkohol per drikketilfelle ("binge drinking") er assosiert med totaldødelighet og kardiovaskulær dødelighet i en kohort i Finnmark (48). De fant at det var høyere totaldødelighet blant kvinner og menn og høyere kardiovaskulær dødelighet blant menn som rapporterte "binge drinking". Det vil dessuten være ulikheter i forhold til basis risiko for hjerte- og karsykdommer mellom ulike land, og det kan også ha skjedd en utvikling i forekomst siden den gang studiene ble gjennomført.

Sammenfattet har vi vurdert at resultatene som er presentert i den best tilgjengelige dokumentasjonen på feltet, kun delvis gir svar på risikoen for hjerte- og karsykdommer ved alkoholinntak. Vi mener likevel resultatene i det store og hele kan bidra til å informere nordmenn om mulige heldige og uheldige sammenhenger mellom alkohol og hjerte- og karsykdommer.

Diskusjon om kvalitet og tillit til effektestimatene

Vår fremgangsmåte når vi vurderer en systematisk oversikt og dens resultater, er grovt sett todelt (se også vårt metodekapittel for detaljer):

1) Først vurderer vi metoden som den enkelte systematiske oversikt har benyttet for å besvare et spesifikt forskningsspørsmål. Det vil si om formålet med oversikten er presist formulert, hvordan og hvilken litteratur som er innhentet, om oversiktsforfatterne har vurdert validiteten av primærstudiene, om uthenting og sammenstilling av data er gjort på en kvalitetsmessig god måte, og om resultater og slutninger støtter hverandre. Vi vurderer altså om metodologien av oversikten er kvalitetsmessig høy, moderat eller lav. Med oversikter av høy kvalitet, dvs. slike vi har inkludert i denne rapporten, mener vi: at oversiktsforfatterne høyst sannsynlig har funnet den relevante litteraturen som skal besvare forskningsspørsmålet, at primærstudiene er vurdert med tanke på gjennomføring og med tanke på mulige feilkilder, og at datasyntesen/sammenstillingen av enkeltstudiene med tilhørende resultater og konklusjoner er gjort på en transparent og solid måte.

2) I neste omgang henter vi ut relevante data og vurderer i hvilken grad vi mener vi kan stole på de enkelte effektestimater som oversikten har presentert. Dette avhenger blant annet av hvilke design de ulike primærstudiene har benyttet, om tilstrekkelig mange personer er undersøkt og at det for eksempel ikke foreligger publikasjonsbias. Dersom oversikten har funnet gode RCT studier med tilstrekkelig mange hendelser, vil vi oftest ha høy tillit til at resultatene ligger nær den sanne verdien (liten risiko for systematiske feil). Dersom oversikten har funnet primærstudier gjennomført med et svakere design som i observasjonsstudier, vil vi vanligvis ikke kunne utelukke systematiske feil i resultatene. I så fall anslår vi en lavere grad av tillit til resultatet/effektestimateret.

Systematiske oversikter som har hatt til hensikt å finne alle primærstudier som har studert det samme tema, vil ofte finne primærstudier med ulike design og med ulik egnethet til å besvare et spørsmål. Vi kan altså havne i den situasjonen at vi fra samme oversikt finner resultater som vi har høy tillit til eller som vi har begrenset eller svært lav tillit til at ligger nær den sanne verdi. I denne oversikten over systematiske oversikter har vi en del utfall som vi har gradert til svært lav, til tross for at de systematiske oversiktene er gjennomført på en god måte. Men, vi har også utfall som vi har kreditert med oppgradering og som vi har høy tillit til at ligger nær den sanne verdi, selv om studiedesignet i utgangspunktet tilsa lavt metodisk nivå.

Vi har gjort følgende vurderinger når vi har gradert hvilken tiltro vi skal tillegge de aktuelle resultatene i denne oversikten:

- For spørsmålet om sammenhengen mellom alkohol og koronarsykdom eller død, fant vi to oversikter som begge inkluderte og baserte sine konklusjoner på observasjonsstudier. På grunn av en uforklart heterogenitet mellom primærstudiene og at forfatterne av den ene oversikten indikerte publikasjonsbias, fant vi ikke grunnlag for å kunne tillegge effektestimaterne annet enn svært lav tillit. På et slikt grunnlag, kan man ikke trekke konklusjoner.
- For spørsmålet om sammenhengen mellom alkohol og hjerneslag eller død, fant vi tre oversikter som baserte sine konklusjoner på observasjonsstudier. Effektestimaterne ved 100 gram alkohol viste en betydelig forhøyet relativ risiko for hemoragisk hjerneslag og trolig også for iskemisk hjerneslag, når diagnosene ble studert separat. Vi hadde grunnlag for å oppgradere for en dose-respons sammenheng og for stor effekt i det første tilfellet, og for stor effekt i det andre tilfellet. P.g.a en dose-respons sammenheng oppgraderte vi også vår tiltro til effektestimateret som viste risiko for hemoragisk hjerneslag ved alkoholkonsum på 50 g daglig. De andre estimatene var upresise, noe som gjør at vi ikke har mer enn svært lav tillit til at resultatene reflekterer de sanne verdiene. Oversikten som ga resultater for akutt stort alkoholforbruk (store mengder alkohol per drikketilfelle) påpekte både heterogenitet mellom studiene og publikasjonsbias, og dermed kan vi ikke stole på effektestimaterne. For estimatene relatert til død av hjerneslag, var det brede konfidensintervall og heterogenitet som førte til trekk.
- For spørsmålet om sammenhengen mellom alkohol og atrieflimmer, fant vi én oversikt som baserte sine konklusjoner på observasjonsstudier. På grunn av en sannsynlig dose-respons sammenheng, fant vi grunnlag for å oppgradere vår tillit til effektestimaterne. Vi oppgraderte ikke for stor effekt, fordi vi allerede har oppgradert for en

sannsynlig dose-respons sammenheng til tross for at det var noe overlapp i konfidensintervaller. I et helhetsperspektiv vurderte vi derfor at det ikke var riktig å gjøre ytterligere oppgradering fra moderat til høy. Effektestimatene ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimatene kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Derfor konkluderer vi med at inntak av 24 g, 60 g og 120 g alkohol daglig *trolig* økte risikoen for atrieflimmer.

- For spørsmålet om sammenhengen mellom alkohol og hypertensjon, fant vi én oversikt som basert sine konklusjoner på observasjonsstudier. Effektestimatene ved 100 gram alkohol viste en betydelig forhøyet relativ risiko for hypertensjon, og trolig var risikoen også økt ved 25 og 50 g alkohol. Vi hadde grunnlag for å oppgradere for stor effekt i det første tilfellet, og for dose-respons sammenheng for alle tre estimatene. I og med at funnene er basert på kun to studier, kan det diskuteres om dette er noe svakt. Siden utfallet er målt på hele studiepopulasjonen som er på 5801 personer, har vi likevel valgt å ikke nedgradere.
- For spørsmålet om sammenhengen mellom alkohol og biomarkører, fant vi én oversikt som baserte sine konklusjoner på både RCT-studier/ "overkryssingsstudier" og på observasjonsstudier. Her er mye av dokumentasjonen basert på gode design. Selv om det i overkryssingsstudier vil være nærmest umulig å blinde deltakerne i fase 2 og at dette kan være en svakhet, har vi likevel ikke trukket ned i kvalitet for dette. Vi mener imidlertid at det er riktig å trekke ned vår tillit til resultatene på grunn av at de studerte totalpopulasjonen for de fleste utfallene var små. Effektestimatene for RCT design ble dermed gradert ned fra høy til moderat, mens estimatene som baserte seg på blandede studiedesign ble gradert ned fra lav til svært lav, unntatt i tilfelle for triglyserider som endte på lav tillit til resultatet.

Graderingen ble gjennomført ved at to medarbeidere, uavhengig av hverandre, kritisk studerte dokumentasjonen for hvert utfall og brukte GRADE. I denne oversikten over systematiske oversikter har vi også diskutert med flere kollegaer, inkludert statistiker for å kunne konkludere i hvilken grad vi har tillit til dokumentasjonen. Alle de inkluderte systematiske oversiktene hadde mangler på informasjon som vi mener begrenser vår kunnskap om hvorvidt alkohol påvirker risiko for hjerte- og karsykdommer. Vi har likevel i tilfelle for oversiktene til Corrao og medarbeidere og Samokhvalov og medarbeidere, valgt å stole på oversiktsforfatterens vurderinger – og dermed åpnet for å tillegge noen utfall større tiltro selv i lys av manglende/usikker informasjon. I tilfelle for Ronksley og medarbeidere sin oversikt, er det dokumentert at det er uforklart og stor heterogenitet, noe som reduserer vår tillitt og vi har trukket.

To av oversiktene utelukket ikke at resultatene kunne være påvirket av såkalt publisasjonsbias. Vi har liten mulighet til å kontrollere om dette er tilfelle eller ikke, men for dokumentasjonen hentet ut fra studiene til Corrao og Guiraud har vi redusert vår tillit til effektestimatene for utfall som oversiktsforfatterne mente var beheftet med publisasjonsbias. I de øvrige oversiktene er det spesielt nevnt at man ikke fant publisasjonsbias.

Forskningsmessige utfordringer ved studier av sammenhengen mellom alkohol og hjerte- og karsykdommer

Corrao og medarbeidere (42–44) forsøkte å dokumentere dose-respons forholdet mellom daglig alkoholinntak og koronar hjertesykdom, hjerneslag og essensiell hypertensjon fra et dokumentasjonsgrunnlag på 51 studier. Oversiktsforfatterne gjorde også separate analyser av resultater fra 28 observasjonsstudier de fant at hadde høyere kvalitetsskår. Da fant de en mindre gunstig sammenheng mellom moderate alkoholdoser og koronar hjertesykdom. På den måten illustrerer de at metodiske forhold i studier (metodisk kvalitet) påvirker resultatene.

Til tross for at Corrao (42–44) fremhevet viktigheten av robuste studier, har oversiktsforfatterne gitt mangelfull informasjon om både studiepopulasjon, kontrollpopulasjon/referansegruppe og alkoholeksponering (type, mengde, varighet etc), og hvilke forvekslingsfaktorer det var tatt hensyn til i analysene. Vi ønsket å vite om oversiktsforfatterne hadde tilgang på informasjonen - og bare glemte å rapportere den. Ved en målrettet gjennomgang av de 51 primærstudiene inkludert i Corrao, fant vi at en overvekt av primærstudiene ikke rapporterte data om type alkoholdrikk eller eksponeringstid, og at mange ga mangelfull informasjon om populasjon og om forvekslingsfaktorer. Vi valgte likevel å stole på forfatternes analyser av 28 studier med høyere kvalitetsskår selv om vi ikke har mulighet til å kontrollere dette.

I Samokhvalov (41), Guiraud (40) og Brien (39) fant vi også at viktig informasjon delvis var uteglemt av oversiktsforfatterne og delvis ikke var presentert i primærstudiene. Funnene i denne oppsummeringen av systematiske oversikter understøtter indirekte kommentarartiklene til Stockwell og medarbeidere (49;50) som oppsummerte hovedsvakhetene med primærstudier som har sett på alkohol og hjerte- og karsykdommer. Vi oppfatter at manglende informasjon om populasjon, alkoholeksponering og viktige forvekslingsfaktorer delvis forplanter seg fra primærstudier til systematiske oversikter. Oversiktsforfatterne kunne ha luket ut slike primærstudier fra analysene, eller de kunne kommunisert med forfatterne av primærstudiene for å spore informasjonen.

Stockwell (49;50) beskriver om primærstudier som studerer sammenhengen mellom alkohol og hjerte- og karsykdommer at et problem er at det ikke blir kontrollert for livsstilsfaktorer (alder, røykestatus og helsestatus). Vi fant til dels mangelfull informasjon om hvilke forvekslingsfaktorer det var tatt hensyn til i analysene. Videre hevder Stockwell at i mange studier blir "baseline" drikkemønster vurdert over en for kort tidsperiode, (under 30 dager). Vi fant at baseline drikkemønster ikke var rapportert i flere av oversiktene. Stockwell påpeker at det å ikke evaluere både mengde og hyppighet på alkoholinntak bidrar til systematiske feil i analysene. I de systematiske oversiktene vi har oppsummert, har ingen nevnt hyppighet på alkoholinntak og det er til dels mangelfull informasjon om eksponeringstid. Stockwell fremhever også at en del studier inkluderer tidligere alkoholikere i referansegruppen (avholdsgruppen) og risiko for en sykere referansegruppe enn intervensjonsgruppen (the "sick quitter hypothesis"). Ronksley hadde gjort sensitivitetsanalyser som tok hensyn til akkurat dette. Andre problemer som Stockwell nevner er bruk av ulike kriterier knyttet til studiepopulasjoner og kontrollpopulasjoner. Vi stiller noen av de samme spørsmålene gjennom vurdering av de systematiske oversiktene.

Det understrekes i litteraturen at det er både praktisk og etisk vanskelig å gjennomføre randomiserte kontrollerte studier på effekten av alkohol, noe som er ganske åpenbart. Derfor er det viktig å bruke andre design som minimerer risikoen for systematiske skjevheter, og at presentasjoner av studiene gjøres transparent slik at andre forskere, helsepersonell og andre interesserte kan danne seg et helhetlig bilde av hva som er studert og hvordan. Videre må systematiske oppsummeringer av primærstudier gjennomføres på en slik måte at det holdes høy vitenskapelig metodisk kvalitet. Det er bemerkelsesverdig at hele 61 av de 86 oversiktene vi evaluerte i fulltekst kalte seg systematiske oversikter, men at de måtte ekskluderes fra vår rapport da de ikke nevnte noe om at de hadde gjennomført kvalitetsvurdering (vurdering av risk of bias) av inkluderte primærstudier (se vedlegg 4).

Det forskes mye på dette feltet, og i april 2012 ble en ny Cochrane protokoll registrert med tittel "Mediterranean dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease" (51). Rees og medarbeidere vil utarbeide en systematisk oversikt med det formål å bestemme effekten av kostholdsråd om å følge en såkalt "Mediterranean style diet" eller liknende diett på primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. De fokuserer på kosthold, der lavt til moderat konsum av rødvin inngår som en del av middelhavsdietten. Vi har forventninger til at oppsummeringen blir av høy metodologisk kvalitet, men også den vil være avhengig av at primærstudiene er gjennomført og rapportert på gode måter.

Styrker og begrensninger ved denne oversikten over systematiske oversikter

Vi hadde til hensikt å evaluere resultatene i alle tilgjengelige systematiske oversikter om sammenhengen mellom alkohol og hjerte- og karsykdom. Likevel valgte vi ikke å oversette to kinesiske artikler som inkluderte øst-asiatiske menn. Dette er en mulig svakhet ved vår rapport. Vi kan ikke utelukke at resultatene i Liu og medarbeidere sine oversikter om alkohol og hjerneslag og alkohol og hjerte- og karsykdommer kunne ha påvirket våre konklusjoner.

Den største styrken i denne rapporten er vår metodiske tilnærming for å finne, evaluere og presentere den best tilgjengelige kunnskapen på feltet. De systematiske oversiktene og resultatene i disse har vi evaluert etter bestemte kriterier som hjelper oss i å vurdere hvilken tillit vi kan ha til funnene. Vi valgte dessuten å foreta et bredt litteratursøk for å finne tilgjengelige og relevante systematiske oversikter. Søket omfattet sentrale MESH termer, og i forkant av det endelige søket – gjorde vi flere prøvesøk med den hensikt å optimalisere resultatet. Det er lite sannsynlig, men selvfølgelig mulig at det finnes flere systematiske oversikter av høy metodologisk kvalitet på feltet, som vi ikke har fanget opp eller at det er tilkommet nye det siste året.

En svakhet ved oversikt over systematiske oversikter, er at vi er avhengig av og må baserer oss på det som er rapportert i de inkluderte systematiske oversiktene. Vanligvis henter man ikke inn primærstudier slik vi. Etter å ha lest de systematiske oversiktene grundig, valgte vi å innhente de tilhørende primærstudiene for å skaffe oss et overblikk over det vi antok var en mangelfull rapportering i oversiktene. Det ga dessverre begrenset tilleggsinformasjon.

Vi har evaluert estimater for totaldødelighet i den grad dette var rapportert i de aktuelle oversiktene. Det kan være en svakhet at vi ikke har søkt etter andre oppsummeringer som

har sett på alkoholkonsum og totaldødelighet. Vi har ikke evaluert andre utfall enn de som er relatert til hjerte-kar, slik at vi ikke kan si noe om spekteret av alkoholens virkninger for andre utfall og styrken på evidensen for disse områdene.

Oppsummering

Forskningsfeltet som har undersøkt sammenhengen mellom alkoholbruk og risiko for hjerte- og karsykdommer er beheftet med metodiske svakheter for mange av utfallene vi ønsket å studere. Dette gjør at vi har begrenset eller svært liten tillit til en del av resultatene. Det er dessuten mangel på essensiell informasjon som eksponeringstid og demografiske data som begrenser nytten av funnene.

Vi kan likevel si at det ved alkoholbruk på 100 g var en betydelig økt risiko for hemoragisk hjerneslag og hypertensjon, og *trolig* også for iskemisk hjerneslag. Trolig var risikoen for hemoragisk hjerneslag økt også ved 50 g, og for hypertensjon også ved 50 og 25 g alkohol. Vi kan ikke utelukke at resultatene for hypertensjon og hjerneslag kan ha vært påvirket av andre levevaner som røyking, inaktivitet, kroppsvekt, eller diett. Ved inntak av 24 g, 60 g og 120 g alkohol daglig var det *trolig* økt risiko for atrieflimmer hos kvinner og menn, og risikoen økte med økende mengde alkohol for begge kjønn. Vi kan også si at vi har svært liten tillit til dokumentasjonen som anslår risiko for koronar hjertesykdom og død, og død relatert til hjerneslag.

Basert på den tilgjengelige dokumentasjonen, kan vi si at det er *trolig* at alkohol ga en liten fordel i HDL-kolesterol- og fibrinogen-nivå for ellers friske personer sammenliknet med når man ikke drakk alkohol.

Resultatene for HDL-kolesterol- og fibrinogen-nivå refererer til målinger gjort etter 4 uker. Vi vet ikke noe om langtidseffekter. Resultatene baserer seg på studier med til sammen 502 personer hvor majoriteten var under 50 år og som i gjennomsnitt drakk ca. 33 gram (10 – 75 gram) alkohol daglig. Vi kan ikke utelukke at resultatene kan ha vært påvirket av andre levevaner som røyking, inaktivitet, kroppsvekt, eller diett. Selv om det er en *trolig* gunstig virkning av alkohol på HDL-kolesterol og fibrinogen på kort sikt, mener vi at det er essensielt å få dokumentasjon for langtidseffekter. Enda viktigere er det å få økt kunnskap om hvilken rolle disse biomarkørene spiller for utvikling av hjerte- og karsykdommer, da markørenes betydning ikke er fullstendig klargjort.

Basert på den tilgjengelige dokumentasjonen, kan vi også si at det er *mulig* at alkohol ga ingen eller liten effekt på LDL-kolesterol, totalkolesterol og triglyserider etter 4 ukers intervensjon. Mens dokumentasjonen er for svak til å konkludere hvorvidt alkohol førte til endringer i nivå av CRP, interleukin 6, tumor nekrose faktor α , apolipoprotein A1, lp(a)lipoprotein, plasminogen aktivator inhibitor 1, vevs-plasminogen aktivator og adiponektin.

Vi har ikke identifisert systematiske oversikter av høy metodologisk kvalitet som har inkludert studier om sammenhengen mellom alkohol og kardiomyopati, diabetes mellitus eller perifer vaskulær sykdom.

I medikamentstudier er det et krav til at eventuelle bivirkninger også rapporteres. Balansen mellom fordeler og ulemper er et viktig budskap. Tilsvarende bør også forventes når

effekt av alkohol på hjerte- og karsykdommer studeres. Pr i dag vet vi blant annet at bruk av alkohol innebærer kostnader for pasienten, fare for bivirkninger av alkohol for en rekke grupper som blant annet for de som bruker medikamenter som intervensjoner med alkohol, for alkoholavhengige og for gravide. Eventuelle helsefordeler av alkohol har vi fortsatt begrenset kunnskap om.

Vi kan slå fast at det finnes dokumentasjon av høy kvalitet om alkoholens effekt på hjerte- og karsykdommer, men at det også for mange viktige utfall på feltet trengs bedre meta-analyser for å komme nærmere en konklusjon om alkoholinntak påvirker risikoen for slik sykdom. For at vi skal kunne konkludere om sammenhenger og at disse skal gi mening i praksis, må vi vite hvor lang eksponeringstid som kreves for å se en sammenheng, for hvem en eventuell effekt gjelder (alder, kjønn, friske/syke osv.), hvilke typer alkoholdrikk det gjelder, hvilke forvekslingsfaktorer det er tatt hensyn til, og også om eventuelle bivirkninger eller gunstige effekter av alkohol i ulike doser som ikke er direkte knyttet til hjerte- og karsystemet. Det vil si om alkoholkonsumet gir en samlet sett gunstig eller ugunstig påvirkning av den generelle helsestatusen. Da kan vi bedre evaluere og kommunisere hva bruk av alkohol i ulike mengder kan bety for folks risiko for hjerte- og karsykdommer.

Konklusjon

Våre hovedkonklusjoner fra forskningsdokumentasjonen som vi har oppsummert er at alkoholinntak tilsvarende 100 g alkohol per dag ga en betydelig økt risiko for hemoragisk hjerneslag og for hypertensjon, og *trolig* var risikoen økt også ved inntak på 50 g alkohol daglig hos ellers friske personer. For hypertensjon var risikoen *trolig* også økt ved inntak av 25 g alkohol daglig hos ellers friske personer. Risikoen økte med mengde alkohol. Videre ga alkoholinntak på 100 g daglig *trolig* betydelig økt risiko for iskemisk hjerneslag. Inntak av 24 g, 60 g og 120 g alkohol daglig ga *trolig* økt risiko for atrieflimmer hos kvinner og menn, og risikoen økte med økende mengde alkohol.

Det er problematisk at vi ikke vet over hvor lang tid alkoholeksponeringen pågikk, – dager, måneder eller år, eller om ulike kjønn (unntatt for atrieflimmer) og aldersgrupper hadde forskjellig risiko.

Vi har svært liten tillit til effektestimaterne som anslo risiko for koronar hjertesykdom, koronar død og død relatert til hjerneslag – ved alkoholbruk.

Basert på den tilgjengelige dokumentasjonen, kan vi si at det er *trolig* at alkohol ga en liten fordel i HDL-kolesterol- og fibrinogen-nivå etter 4 uker for ellers friske personer sammenliknet med når man ikke drakk alkohol. Resultatene baserer seg på små studier hvor majoriteten i studiepopulasjonene var under 50 år og som drakk ca. 33 gram (10–75 gram) alkohol daglig. Vi vet ikke hvilke langtidseffekter slik alkoholbruk gir, og vi kan ikke utelukke at resultatene kan ha vært påvirket av andre levevaner. Fra annen litteratur enn den vi har studert her, kommer det frem at mekanismene for endring i nivå av biomarkørene ikke er godt klarlagt, heller ikke hvorvidt markørene spiller en kausal rolle for utvikling av hjerte- og karsykdommer.

Vi har begrenset eller svært liten tillit til estimatene for alkoholens effekt på LDL-kolesterol, totalkolesterol, triglyserider, CRP, interleukin 6, tumor nekrose faktor α , apolipoprotein A1, lp(a)lipoprotein, plasminogen aktivator inhibitor 1, vevs-plasminogen aktivator og adiponektin.

Vi har ikke identifisert oppsummert forskning av høy metodisk kvalitet som har studert sammenhengen mellom alkohol og kardiomyopati, diabetes mellitus eller perifer vaskulær sykdom. Det mangler også oppsummert dokumentasjon om sammenhengen mellom alkoholinntak og blod-nivå av følgende biomarkører: leukocytter, von Willebrand faktor, plasminogen, thromboxane, e-selectine, intracellulær adhesjon molkeyl-1, vaskulær cellulær adhesjon molkeyl-1, og leptin.

Vi kan slå fast at det finnes mange primærstudier for de fleste utfallene på feltet, og for koronarsykdom og død trengs bedre meta-analyser for å komme nærmere en konklusjon om alkoholinntak påvirker sykdomsutvikling eller død. Da kan vi bedre evaluere hva bruk av

alkohol i ulike mengder kan bety for folks risiko for hjerte- og karsykdommer generelt. En fordel ville være om man oppsummerte Nordisk forskning for seg.

Vi har i dag begrenset kunnskap om eventuelle helsefordeler av alkohol, men har funnet at det var en økt risiko for hjerneslag, hypertensjon og atrieflimmer. En systematisk oppsummering av fordeler og ulemper av alkohol på hjerte- og karsykdommer, bør ses i lys av hele spekteret av alkoholvirkninger – og disse bør gjøres kjent så hver enkelt av oss kan ta informerte beslutninger om alkoholbruk.

Referanser

1. Nasjonalt Folkehelseinstitutt 2008. Fakta om alkohol. Folkehelseinstituttet. [Oppdatert 12 Apr 2012; Lest 5 Sep 2012] Tilgjengelig fra: <http://www.fhi.no/artikler?id=42834>
2. Pedersen W. Et glass vin for hjertet? Eldre drikker mer. Fordi de tror at det er sunt? Aftenposten. [Oppdatert 17 Jul 2012; Lest 5 Sep 2012] Tilgjengelig fra: <http://www.aftenposten.no/meninger/Et-glass-vin-for-hjertet-6944069.html>
3. WHO. The top 10 causes of death. The World Health Organization. [Oppdatert 2008; Lest 5 Sep 2012] Tilgjengelig fra: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>
4. Krogstad S, Knudtsen MS. Folkehelse i endring, Helseundersøkelsen Nord-Trøndelag– HUNT 3 (2006-08). HUNT forskningscenter, NTNU. [Oppdatert 2012;] Tilgjengelig fra: <http://www.ntnu.no/documents/10304/1130562/folkehelse-i-ndring-huntrapport-2011.pdf>
5. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Hjerte- og karsykdommer - faktaark med helsestatistikk. Nasjonalt folkehelseinstitutt. [Oppdatert 2012;] Tilgjengelig fra: <http://www.fhi.no/faktaark>
6. Ramm J. Helse. Statistisk sentralbyrå. [Oppdatert 2012; Lest 5 Sep 2012] Tilgjengelig fra: <http://www.ssb.no/helsetilstand/>
7. Norheim OF, Gjelsvik B, Kjeldsen SE, Klemsdal TO, Madsen S, Meland S, et al. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. Helsedirektoratet. [Oppdatert Apr 2009;] Tilgjengelig fra: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-for-individuell-primerforebygging-av-hjerte-og-karsykdommer/Publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-for-individuell-primerforebygging-av-hjerte--og-karsykdommerpdf.pdf>
8. Helsedirektoratet. Kommunale lærings- og mestringstilbud og frisklivssentraler. Helsedirektoratet. [Oppdatert 9 Dec 2011;] Tilgjengelig fra: <http://www.helsedirektoratet.no/samhandlingsreformen/samarbeidsavtaler/Sider/kommunale-lerings--og-mestringstilbud-og-frisklivssentraler.aspx>
9. Helse- og omsorgsdepartementet. FOR 2011-12-16 nr 1250: Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser (Hjerte- og karregisterforskriften). Lovdata. [Oppdatert 2011;] Tilgjengelig fra: <http://www.lovdata.no/cgi-wift/lldes?ltdoc=/for/ff-20111216-1250.html>
10. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Hjerte- og karregisteret. Nasjonalt folkehelseinstitutt. [Oppdatert 2012; Lest 5 Sep 2012] Tilgjengelig fra:

http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=5631:0:15.5245:1:0:0::0:0

11. Flottorp S, Farah MG, Thürmer H, Johansen M, Fretheim A. Ikke-medikamentelle tiltak for å redusere risiko for hjerte- og karsykdommer: en oppsummering av systematiske oversikter. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2008. (Rapport Nr 33/2008.) http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/_attachement/4789?ts=11e3a139451&download=true
12. Yusuf S, Hawken S, Èunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364: 937-52.
13. Ala Alwan, et al. Global status report on noncommunicable diseases 2010. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. [Oppdatert 2011;] http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/
14. WHO. Alcohol, fact sheet. The World Health Organisation. [Oppdatert 2011;] Tilgjengelig fra: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/en/index.html>
15. Canadian Centre on Substance Abuse. Canada's Low-Risk Alcohol Drinking Guidelines. Canadian Centre on Substance Abuse. [Oppdatert 2013;] Tilgjengelig fra: <http://www.ccsa.ca/Eng/Priorities/Alcohol/Canada-Low-Risk-Alcohol-Drinking-Guidelines/Pages/default.aspx>
16. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(2):517-584.
17. Mukamal K, Rimm E. Alcohol's effects on the risk for coronary heart disease. *Alcohol Res Health* 2001;25(4):255-61.
18. Mukamal K. What is the Likelihood that randomized controlled trials of alcohol consumption will be performed to establish a direct link between alcohol consumption and reduction in coronary heart disease? *Medscape news today*. [Oppdatert 2009;] Tilgjengelig fra: http://www.medscape.com/viewarticle/703266_8
19. Morrow D, Cullen JP, Liu W, Cahill PA, Redmond EM. Alcohol inhibits smooth muscle cell proliferation via regulation of the notch signaling pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(12):2597-603.
20. Asle Hansen. Derfor er alkohol bra for hjertet. Forskere hevder å ha funnet nøkkelen til mysteriet. *Dagbladet*. [Oppdatert 29 Nov 2010;] Tilgjengelig fra: <http://www.dagbladet.no/2010/11/29/nyheter/innenriks/helse/forskning/alkohol/14495367/>
21. Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2012; 107(7):1246-60.
22. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular health. *INTEGR COMP BIOL* 2004;44:324-8.
23. Tangney CC, Rosenson RS. Cardiovascular benefits and risks of moderate alcohol consumption. *UpToDate*. [Oppdatert 2013;] Tilgjengelig fra:

<http://www.uptodate.com/contents/cardiovascular-benefits-and-risks-of-moderate-alcohol-consumption>

24. Magnus P, Bakke E, Hoff DA, Høiseth G, Graff-Iversen S, Knudsen GP, et al. Controlling for high-density lipoprotein cholesterol does not affect the magnitude of the relationship between alcohol and coronary heart disease . *Circulation* 2011;124(21):2296-302.
25. Kaul S, Belcik T, Kalvaitis S, Jayaweera AR, Choi S-W, Wei K. Effect of modest alcohol consumption over 1-2 weeks on the coronary microcirculation of normal subjects. *European Journal of Echocardiography* 2010;11:683-9.
26. Stockwell T, Butt P, Beirness D, Gliksman L, Paradis C. The basis for Canada's new low-risk drinking guidelines: A relative risk approach to estimating hazardous levels and patterns of alcohol use. *Drug Alcohol Rev* 2012;31(2): 126-34
27. The National Health and Medical Research Council's (NHMRC). Australian Guidelines to Reduce Health Risks from Drinking Alcohol. 2009. http://www.nhmrc.gov.au/files_nhmrc/publications/attachments/ds10-alcohol.pdf [Oppdatert 2011]
28. Mørland J, Bekmann SL, Fekjær H, Førde OH, Skog OJ, Thelle D, et al. Alkohol og hjertesykdom; Oslo: Rusmiddeldirektoratet; 1998. (1998.)
29. NRK. Beviset du har ventet på (Helse, forbruk og livsstil). <http://www.nrk.no/livsstil/beviset-du-har-ventet-pa-1.4936683>. [Oppdatert 2008]
30. Roger Corder. Vindietten. Forlag: Historie og kultur. 2007.
31. NRK: Helse-forbruk-og-livsstil. Litt alkohol kombinert med en aktiv livsstil kan være den beste oppskriften for å leve lenger, hevder ny forskning. <http://www.nrk.no/livsstil/--litt-alkohol-kan-vaere-sunt-1.4474217> . [Oppdatert 2008]
32. Denison E, Bakke E, Mørland J, Kirkehei I, Fretheim A. Alkohol og hjertesykdom, litteratursøk etter systematiske oppsummeringer. 2009. (Rapport fra Kunnskapssenteret nr 07 - 2009.) <http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/attachment/6127?ts=120f7368a92&download=true>
33. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. <http://www.kunnskapssenteret.no/verkt%C3%B8y/attachment/17999?ts=13d8cd408fc&download=true> [Oppdatert 2013]
34. Folkehelseinstituttet. Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser (Hjerte- og karregisteret). Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser (Hjerte- og karregisteret). [Oppdatert 2013;] Tilgjengelig fra: <http://mfr-nesstar.uib.no/mfr/>
35. Statistisk sentralbyrå. Tabell: 08870: Dødsfall av hjerte- karsykdommer, etter kjønn, alder og dødsårsak. Statistisk sentralbyrå. [Oppdatert 2013;] Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/statistikkbanken/selectvarval/Define.asp?subjectcode=&ProductId=&MainTable=DødsfallHjerteKar&nvl=&PLanguage=0&nyTmpVar=true&CMSSubjectArea=helse&KortNavnWeb=dodsarsak&StatVariant=&checked=true>
36. Nyernes A, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Løchen M-L. Palpitations are predictive of future atrial fibrillation. An 11-year follow-up of 22,815 men and women: the Tromsø study. *Eur J Prev Cardiol* 2013; Oct;20(5):729-36

37. Liu PM, Dosieah S, Zheng HS, Huang ZB, Lin YQ, Wang JF. [Alcohol consumption and coronary heart disease in Eastern Asian men: a meta-analysis of prospective cohort studies]. *Chung Hua Hsin Hsueh Kuan Ping Tsa Chih [Chinese Journal of Cardiology]*. 38(11):1038-44, 2010
38. Liu PM, Dosieah S, Luo Ns, Huang ZB, Lin YQ, Wang JF. [Alcohol intake and stroke in Eastern Asian men:a systemic review and meta-analysis of 17 prospective cohort studies]. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih*, 90(40):2834-8, 2010
39. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011; (22) 342:d636
40. Guiraud V, Amor MB, Mas JL, Touze E. Triggers of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2010, 41(11):2669-2677.
41. Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*.2010; 17(6):706-712.
42. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Arico S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction* 1999;94:1551-73.
43. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000;95:1505-23.
44. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La VC. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004;38:613-9.
45. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011, 342:d671
46. Del Boca FK, DJ. The validity of self-reports of alcohol consumption: State of the science and challenges for research. *Addiction* 2003;98(Suppl 2):1-12.
47. Nordlund S. Forbruk av alkohol i Norge før og nå. SIRUS . 2010. <http://www.sirus.no/Forbruk+av+alkohol+i+Norge+f%C3%B8r+og+n%C3%A5.d25-SMJLOYS.ips>
48. Graff-Iversen S, Dverdal Jansen M, Hoff DA, Høiseth G, Knudsen GP, Magnus P, et al. Divergent associations of drinking frequency and binge consumption of alcohol with mortality within the same cohort. *J Epidemiol Community Health* 2013;67:350-7.
49. Stockwell T. Commentary on Roerecke & Rehm (2012): The state of the science on moderate drinking and health-a case of heterogeneity in and heterogeneity out? *Addiction*. 2012; Jul;107(7):1261-2.
50. Stockwell T, Fillmore K, Chikritzhs T, Zeisser C. How good is the science? Letter. *BMJ*.1-2. [Oppdatert 27 Mar 2012] Tilgjengelig fra: <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e2276.pdf%2Bhtml>
51. Rees K, Hartley L, Clarke A, Thorogood M, Stranges S. Mediterranean dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease; Protocol. *The Cochrane*

collaboration. 2012. Issue 4. <http://onlinelibrary.wiley.com/%20doi/10.1002/14651858.CD009825/pdf>

52. Folkehelseinstituttet. Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser (Hjerte- og karregisteret). [Oppdatert 2013] Tilgjengelig fra: <http://mfr-nesstar.uib.no/mfr/>

Vedlegg 1, Søkestrategier

Cochrane Library (CENTRAL, DARE via CRD, HTA via CRD) søk 27.01.2012

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor Cardiovascular Diseases, this term only	3612
#2	MeSH descriptor Heart Diseases explode all trees	32339
#3	MeSH descriptor Vascular Diseases explode all trees	50978
#4	MeSH descriptor Blood Pressure explode all trees	21355
#5	((cardiac or heart) NEXT (aneur?sm* or arrest* or attack* or dis* or event* or failure* or rupture*)):ti,ab,kw or ((arterial NEAR/2 disease*) or (carotid NEAR/2 (disease* or stenosis*)):ti,ab,kw or (vascular NEXT (accident* or dis* or event* or occlusion*)):ti,ab,kw or (coronary NEXT (artery or dis* or occlusion* or stenosis* or vasospasm* or vaso-spasm* or event*)):ti,ab,kw	35712
#6	(angina* or arteriosclerosis* or arterio-sclerosis* or blood pressure* or cardiovascular or cardio-vascular or cerebrovascular or cerebro-vascular or embolism* or hypertension* or hyper-tension* or hypotension or hypo-tension or isch?emia* or myocardial or myo-cardial or stenocardia* or stroke* or thromboembol* or thrombo-embol* or thrombos* or thrombus*):ti,ab,kw	105774
#7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)	130993
#8	MeSH descriptor Mortality explode all trees	9155
#9	MeSH descriptor Death explode all trees	1421
#10	(mortalit* or (death* NEAR/2 (cause* or rate*)):ti,ab,kw	33386
#11	(#8 OR #9 OR #10)	35966
#12	(#7 OR #11)	152304
#13	MeSH descriptor Alcohol Drinking explode all trees	2012
#14	(alcohol or alcoholic or beer or liquor or spirits or wine):ti,ab,kw	10837
#15	(#13 OR #14)	10837
#16	(#12 AND #15)	1691
#17	(#16), from 2009 to 2012	186
#18	(#17)	39

CRD (DARE og HTA) – 2012-02-05

1	MeSH DESCRIPTOR cardiovascular diseases IN DARE,HTA	343
2	MeSH DESCRIPTOR heart diseases EXPLODE ALL TREES IN DARE,HTA	1737
3	MeSH DESCRIPTOR vascular diseases EXPLODE ALL TREES IN DARE,HTA	2781
4	MeSH DESCRIPTOR blood pressure EXPLODE ALL TREES IN DARE,HTA	192

5	((aneurism* OR aneurysm* OR angina* OR arterial disease* OR arterial obstructive dis* OR arterial occlusive dis* OR arterioscleros* OR arterio-scleros* OR blood pressure* OR cardiac arrest* OR cardiac attack* OR cardiac dis* OR cardiac event* OR cardiac failure* OR cardiac rupture* OR cardiovascular OR cardio-vascular OR carotid dis* OR carotid stenosis* OR cerebrovascular OR cerebrovascular OR coronary artery OR coronary dis* OR coronary event* coronary occlusion* coronary stenosis* OR coronary vasospasm* OR coronary vaso-spasm* OR embolism* OR heart arrest* OR heart attack* OR heart dis* OR heart event* OR heart failure* OR heart rupture* hypertension* OR hyper-tension* OR hypotension OR hypo-tension)) IN DARE, HTA	4605
6	((ischaemia* OR ischemia* OR myocardial OR myo-cardial OR renal artery obstruction* OR retinal artery occlusion* OR stenocardia* OR stroke* OR thromboembol* OR thrombo-embol* OR thrombosis* OR thrombus* OR vascular accident* OR vascular dis* OR vascular event* OR vascular occlusion*)) IN DARE, HTA	3283
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6554
8	MeSH DESCRIPTOR mortality EXPLODE ALL TREES IN DARE,HTA	531
9	MeSH DESCRIPTOR death EXPLODE ALL TREES IN DARE,HTA	87
10	(mortality) OR (death rate*) OR (death cause*) IN DARE, HTA	4900
11	#8 OR #9 OR #10	5024
12	#7 OR #11	9509
13	MeSH DESCRIPTOR alcohol drinking EXPLODE ALL TREES IN DARE,HTA	63
14	((alcohol or alcoholic or beer or liquor or spirits or wine)) IN DARE, HTA	613
15	#13 OR #14	613
16	#12 AND #15	161
17	* IN DARE, HTA FROM 2009 TO 2012	11110
18	#16 AND #17	41

Embase 1980 to 2012 Week 05

#	Searches	Results
1	cardiovascular disease/ or cardiovascular symptom/ or exp cardiovascular inflammation/ or exp cardiovascular system tumor/ or exp heart disease/ or exp hypertension/ or exp hypotension/ or exp vascular disease/	2424035
2	exp blood pressure/	313733
3	((cardiac or heart) adj (aneur?sm* or arrest* or attack* or dis* or event* or failure* or rupture*)).tw.	289895
4	((arterial adj2 disease*) or (carotid adj2 (disease* or stenosis*))).tw.	27215
5	(vascular adj (accident* or dis* or event* or occlusion*)).tw.	47665
6	(coronary adj (artery or dis* or occlusion* or stenosis* or vasospasm* or vaso-spasm* or event*)).tw.	162620
7	(angina* or arterioscleros* or arterio-scleros* or blood pressure* or cardiovascular or cardio-vascular or cerebrovascular or cerebro-vascular or embolism* or hypertension* or hyper-tension* or hypotension or hypo-tension or isch?emia* or myocardial or myo-cardial or stenocardia* or stroke* or thromboembol* or thrombo-embol* or thrombosis* or thrombus*).tw.	1290369
8	or/1-7	2806578
9	exp mortality/ or exp Death/	774222

10	(mortalit* or (death* adj2 (cause* or rate*))).tw.	506383
11	9 or 10	972780
12	8 or 11	3434936
13	alcohol consumption/	56869
14	(alcohol or alcoholic or beer or liquor or spirits or wine).tw.	227110
15	13 or 14	241153
16	12 and 15	45435
17	Systematic Review/	47093
18	meta analysis/	58780
19	(metaanaly* or metaanaly*).tw.	51607
20	((comprehensive or critical or evidence\$ or integrative or literature or quantitative or systematic*) adj4 (overview* or review\$1)).tw.	234745
21	(critical appraisal* or critical analys?s or databases or literature stud*).tw.	65222
22	((electronic* or database* or literatur*) adj search*).ab.	23605
23	(cinahl or cinhal or cochrane or embase or medline or psychinfo or psycinfo or psychlit or psyclit or pubmed or science citation index).ab.	70770
24	(hand-search* or handsearch* or manual search* or reference list* or relevant journal*).tw.	13552
25	(selection criteri* or data extraction*).tw.	27257
26	review.pt.	1750070
27	25 and 26	16160
28	or/17-24,27	386865
29	Animal/	1668187
30	Nonhuman/	3785601
31	29 or 30	5437441
32	Human/	12821688
33	31 not (31 and 32)	4338221
34	28 not 33	372369
35	16 and 34	1861
36	limit 35 to yr="2009 -Current"	607
37	limit 36 to embase	532

Ovid MEDLINE(R) 1946 to January Week 4 2012

#	Searches	Results
1	cardiovascular diseases/ or exp heart diseases/ or exp vascular diseases/	1673990
2	exp Blood Pressure/	229065
3	((cardiac or heart) adj (aneur?sm* or arrest* or attack* or dis* or event* or failure* or rupture*)).tw.	224988
4	((arterial adj2 disease*) or (carotid adj2 (disease* or stenosis*))).tw.	21008
5	(vascular adj (accident* or dis* or event* or occlusion*)).tw.	38080

6	(coronary adj (artery or dis* or occlusion* or stenosis* or vasospasm* or vasospasm* or event*)).tw.	130654
7	(angina* or arteriosclerosis* or arterio-sclerosis* or blood pressure* or cardiovascular or cardio-vascular or cerebrovascular or cerebro-vascular or embolism* or hypertension* or hyper-tension* or hypotension or hypo-tension or ischemia* or myocardial or myo-cardial or stenocardia* or stroke* or thromboembolism* or thrombo-embolism* or thrombosis* or thrombus*).tw.	1030013
8	or/1-7	2118893
9	exp mortality/ or exp death/	337105
10	(mortality* or (death* adj2 (cause* or rate*))).tw.	402388
11	mortality.fs.	356626
12	or/9-11	807162
13	Alcohol Drinking/	44321
14	(alcohol or alcoholic or beer or liquor or spirits or wine).tw.	175426
15	or/13-14	186750
16	12 and 15	13603
17	Alcohol Drinking/mo [Mortality]	559
18	16 or 17	13603
19	8 and 15	20955
20	18 or 19	30584
21	Metaanalysis/ or exp Controlled Clinical Trials as Topic/	100997
22	(metaanaly* or metaanaly*).tw.	37204
23	metaanalysis.pt.	31064
24	((comprehensive or critical or evidence\$ or integrative or literature or quantitative or systematic*) adj4 (overview* or review\$1)).tw.	189815
25	(critical appraisal* or critical analysis* or databases or literature stud*).tw.	50289
26	((electronic* or database* or literature*) adj search*).ab.	18541
27	(cinahl or cinhal or cochrane or embase or medline or psychinfo or psycinfo or psychlit or psyclit or pubmed or science citation index).ab.	53802
28	(hand-search* or handsearch* or manual search* or reference list* or relevant journal*).tw.	10648
29	selection criteri*.tw.	15408
30	data extraction*.tw.	6727
31	29 or 30	21014
32	review.pt.	1651835
33	31 and 32	13852
34	or/21-28,33	346770
35	animal/	4828447
36	human/	12014282
37	35 not (35 and 36)	3556824
38	34 not 37	338425
39	20 and 38	1113
40	limit 39 to yr="2009 -Current"	283

PubMed - Ahead of print – søk 27.01.2012

Search	Query	Items found
#22	Search #12 AND #20 Limits: published in the last 1 year	607
#21	Search #12 AND #20	9196
#20	Search #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #19	1268916
#19	Search (metaanaly* OR metaanaly* OR hand-search* OR handsearch* OR manual search* OR reference list* OR relevant journal*)	64484
#16	Search (cinahl OR cinhal OR cochrane OR embase OR medline OR psych-info OR psycinfo OR psychlit OR psyclit OR or pubmed OR science citation index)	66686
#15	Search ((electronic* OR database* OR literatur*) AND search*)	71059
#14	Search (critical appraisal* OR critical analysis OR analyses OR databases OR (literature (study OR studies)))	802215
#13	Search ((comprehensive OR critical OR evidence* OR integrative OR literature OR quantitative OR systematic*) AND (overview* OR review OR reviews))	574206
#12	Search #10 AND #11	167341
#11	Search (alcohol OR alcoholic OR beer OR liquor OR spirits OR wine)	773016
#10	Search #8 OR #9	2896382
#9	Search (mortalit* OR (death* AND (cause* OR rate*)))	772196
#8	Search #2 OR #3 OR #5 OR #6 OR #7	2357023
#7	Search (angina* OR arterioscleros* OR arterio-scleros* OR blood pressure* OR cardiovascular OR cardio-vascular OR cerebrovascular OR cerebro-vascular OR embolism* OR hypertension* OR hyper-tension* OR ischemia* OR ischaemia* OR myocardial OR myo-cardial OR stenocardia* OR stroke* OR thromboembol* OR thrombo-embol* OR thrombos* OR thrombus*)	2077206
#6	Search (coronary AND (artery OR disease* OR occlusion* OR stenosis* OR vasospasm* OR vaso-spasm* OR event*))	555120
#5	Search (vascular AND (accident* OR disease* OR event* OR occlusion*))	266326
#3	Search ((arterial AND disease*) OR (carotid AND (disease* or stenosis*)))	155255
#2	Search ((cardiac or heart) AND (aneurism* or aneurysm* or arrest* or attack* or disease* or event* or failure* or rupture*))	493681
#0	pubmed clipboard	61

ISI Web of Science – 14.09.2012

# 22	203	#20 AND #10 Refined by: Publication Years=(2009 OR 2010 OR 2011 OR 2012)
# 21	528	#20 AND #10
# 20	562,133	#19 OR #16 OR #15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #11
# 19	10,990	#18 AND #17

# 18	1,098,482	Topic=(review)
# 17	24,033	Topic=("selection criteri*") OR Topic=("data extraction*")
# 16	9,838	Topic=((("hand-search*" or handsearch* or "manual search*" or "reference list*" or "relevant journal*")))
# 15	53,985	Topic((((cinahl or cinhal or cochrane or embase or medline or psychinfo or psycinfo or psychlit or psyclit or pubmed or "science citation index")))
# 14	57,417	Topic((((electronic* or database* or literatur*) NEAR search*))
# 13	243,962	Topic((((("critical appraisal*" or "critical analysis" or "critical analyses" or databases or "literature stud*")))
# 12	221,746	Topic((((comprehensive or critical or evidence* or integrative or literature or quantitative or systematic*) NEAR/4 (overview* or review*))
# 11	115,723	Topic=("metaanaly*") OR Topic=(metaanaly*) OR Topic=("controlled clinical trial*")
# 10	4,679	#9 AND #8 AND #7
# 9	394,857	Topic((((alcohol or alcoholic or beer or liquor or spirits or wine)))
# 8	490,076	Topic((((mortalit* or (death* NEAR/2 (cause* or rate*)))))
# 7	1,457,999	#6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1
# 6	178,783	Topic=("heart disease*") OR Topic=("vascular disease*")
# 5	1,146,692	Topic((((("angina*" or arterioscleros* or "arterio scleros*" or "blood pressure*" or cardiovascular or "cardio vascular" or cerebrovascular or "cerebro vascular" or embolism* or hypertension* or "hyper tension*" or hypotension or "hypo tension" or ischaemia or ischemia* or myocardial or "myo cardiac" or stenocardia* or stroke* or thromboembol* or "thrombo embol*" or thrombos* or thrombus*)))
# 4	260,400	Topic((((coronary NEAR (artery or dis* or occlusion* or stenosis* or vasospasm* or "vaso spasm*" or event*))
# 3	94,903	Topic(((vascular NEAR (accident* or dis* or event* or occlusion*)))
# 2	26,526	Topic((((arterial NEAR/2 disease*) or (carotid NEAR/2 (disease* or stenosis*)))
# 1	387,914	Topic((((cardiac or heart) NEAR (aneurism* or aneurysm* or arrest* or attack* or dis* or event* or failure* or rupture*)))

Vedlegg 2, Inklusjonsskjema

Førsteforfatter – publikasjonsår:				
		Ja	Nei	Uklart
1a	Er det gjort et systematisk litteratursøk?			
1b	Er det tydelige inklusjonskriterier?			
1c	Er det gjort kvalitetsvurdering (risk of bias) av inkluderte studier?			
2	Har oversikten et klart definert formål?			
3a	Rapporteres det data om sammenheng mellom alkohol og hjerte-karsykdommer / død av hjerte-karsykdom?			
3b	Rapporteres det data om sammenheng mellom alkohol og kjente risikofaktorer for hjerte-karsykdommer: <ul style="list-style-type: none"> - Hypertensjon - Lipidprofil/lipidsammensetning i blodet - Diabetes - Metabolsk syndrom - Andre 			
4	Populasjonen er over 18 år			
5	KONKLUSJON: Skal studien inkluderes for videre vurdering med metodisk evaluering?			
3a eller 3b må være oppfylt i tillegg til alle de andre kriteriene				

Vedlegg 3, Vurdering av metodisk kvalitet av systematiske oversikter

Tabellene a) sjekkliste og b) resultater av kvalitetsvurdering

Tabell a) Sjekkliste for systematiske oversikter

	Ja	Uklart	Nei
1 Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?			
<i>Kommentar</i>			
2 Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk? (bruk hjelpespørsmål på neste side for å besvare dette spørsmålet)			
<i>Kommentar</i>			
3 Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?			
<i>Kommentar</i>			
4 Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?			
<i>Kommentar</i>			
5 Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?			
<i>Kommentar</i>			
6 Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?			
<i>Kommentar</i>			
7 Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?			
<i>Kommentar</i>			
8 Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?			
<i>Kommentar</i>			
9 Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?			
<i>Kommentar</i>			
10 Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?	Høy	Medium	Lav

**Tabell b) Resultat av vurdering av de inkluderte oversiktene meto-
diske kvalitet (n=12)**

Oversikt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Kvalitet
Brien 2011	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Campbell 1999	Ja	Uklar	Nei	Uklar	Ja	Uklar	Uklar	Nei	Uklar	Moderat/ lav
Corrao 1999	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Corrao 2000	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Corrao 2004	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Guiraud 2010	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Masters 2005	Uklar	Uklar	Uklar	Nei	Uklar	Uklar	Uklar	Uklar	Uklar	Lav
Mente 2009	Uklar	Uklar	Uklar	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Moderat
Patra 2010	Ja	Ja	Ja	Uklar	Uklar	Uklar	Uklar	Uklar	Ja	Moderat
Ronksley 2011	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklar	Uklar	Ja	Ja	Ja	Høy (-)
Samokhvalov 2010	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy (-)
Xin 2001	Ja	Uklar	Ja	Ja	Uklar	Uklar	Ja	Ja	Uklar	Moderat

Vedlegg 4, Ekskluderte studier

Study (reference)	Cause for exclusion of study
Alkerwi A, Boutsen M, Lair M-L, Guillaume M, Albert A, Dramaix M. Alcohol consumption and the prevalence of metabolic syndrome: A metaanalysis of observational studies. <i>J of Diabetes</i> 2009;Conference(var.pag) :A120-121.	No quality assessment of included studies, and therefore not a systematic review
Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. <i>Stroke</i> 2003; 34: 2060-5	No quality assessment of included studies, and therefore not a systematic review
Bagnardi V, Zambon A, Quatto P et al. Flexible metaregression functions for modeling aggregate dose-response data, with an application to alcohol and mortality. <i>Am J Epidemiol</i> 2004; 159: 1077-86.	No quality assessment of included studies, and therefore not a systematic review
Bagnardi V, Zatonski W, Scotti L et al. Does drinking pattern modify the effect of alcohol on the risk of coronary heart disease? Evidence from a metaanalysis. <i>J Epidemiol Community Health</i> 2008; 62: 615-9.	No quality assessment of included studies, and therefore not a systematic review
Balakrishnan R. Allender S. Scarborough P. Webster P. Rayner M. The burden of alcohol-related ill health in the United Kingdom. <i>J of Public Health</i> . 31(3):366-73,2009	No quality assessment of included studies, unclear literature search methodology. Not a systematic review
Barnett AG, Dobson AJ. Excess in cardiovascular events on Mondays: a metaanalysis and prospective study. <i>J Epidemiol Community Health</i> 2005; 59: 109-14.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and literature search. Not a systematic review
Bertelli AA. Das DK. Grapes, wines, resveratrol, and heart health. <i>Journal of Cardiovascular Pharmacology</i> . 54(6):468-76, 2009 Dec.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and literature search. Not a systematic review
Bradley KA, Badrinath S, Bush K et al. Medical risks for women who drink alcohol. <i>J Gen Intern Med</i> 1998;13:627-39.	No quality assessment of included studies; not a systematic review
Briasoulis A, Agarwal V, Sabharwal MS, Syros G, Nadkarni GN, Messerli FH. Alcohol consumption and the risk of hypertension: A systematic review and metaanalysis. <i>J Clin Hypertens</i> 2011;Conference(var.pagings):A36.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and unclear literature search methodology. Not a systematic review

Britton A, McKee M. The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe: explaining the paradox. <i>J Epidemiol Community Health</i> 2000; 54: 328-32	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria. Not a systematic review
Burger M, Bronstrup A, Pietrzik K. Derivation of tolerable upper alcohol intake levels in Germany: a systematic review of risks and benefits of moderate alcohol consumption. <i>Prev Med</i> 2004; 39: 111-27.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria. Not a systematic review
Campbell NRC, Ashley MJ, Carruthers SG, Lacourcière Y. Recommendations on alcohol consumption. <i>JAMC</i> 1999; 160 (9 Suppl) S13-20.	We assessed the methodological quality of this systematic review to be moderate (Attachment 3 table b)
Carter-Edwards L. Godette DC. White SS. Tyson W. A conceptual framework for studying alcohol intake and blood pressure on historically black college and university campuses. <i>Journal of Drug Education</i> . 39(2):149-65, 2009.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and unclear literature search methodology. Not a systematic review
Chen L, Smith GD, Harbord RM et al. Alcohol intake and blood pressure: A systematic review implementing a mendelian randomization approach. <i>PLoS Medicine</i> 2008; 5: 0461-71.	No quality assessment of included studies. Not a systematic review
Chikritzhs T. Fillmore K. Stockwell T. A healthy dose of scepticism: four good reasons to think again about protective effects of alcohol on coronary heart disease. <i>Drug & Alcohol Review</i> . 28(4):441-4, 2009 Jul.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and unclear literature search methodology. Not a systematic review
Chu LM, Lassaletta AD, Robich MP, Sellke FW. Resveratrol in the prevention and treatment of coronary artery disease. <i>Current Atherosclerosis Reports</i> 2011;13(6):439-46.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and literature search. Not a systematic review
Cleophas TJ. Wine, beer and spirits and the risk of myocardial infarction: A systematic review. <i>Biomed Pharmacother</i> 1999; 53: 417-23.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and literature search. Not a systematic review
Costanzo S. Di Castelnuovo A. Donati MB. Iacoviello L. de Gaetano G. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a metaanalysis. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 55(13):1339-47,2010	No quality assessment of included studies. Not a systematic review
Daniel S, Bereczki D. Alcohol as a risk factor for hemorrhagic stroke. <i>Ideggyogy Sz</i> 2004; 57: 247-56.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and literature search. Not a systematic review
de Gaetano, Crescente M, Cerletti C. Environment and lifestyle: Can they affect the response to antiplatelet agents? <i>Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis</i> 2010;Conference(var.pagings):99.	Not a study
Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated metaanalysis of 34 prospective studies. <i>Arch Intern Med</i> 2006; 166: 2437-45.	All cause mortality as outcome. No quality assessment of included studies. Not a systematic review

Di Castelnuovo A, Costanzo S, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Prevention of cardiovascular risk by moderate alcohol consumption: epidemiologic evidence and plausible mechanisms. <i>Internal and Emergency Medicine</i> 2010; 5(4):291-7.	No literature search, unclear inclusion of literature. Not a systematic review
Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L et al. Metaanalysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. <i>Circulation</i> 2002; 105: 2836-44.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and literature search. Not a systematic review
Di Castelnuovo, Costanzo S, Donati MB, Iacoviello L, de GG. Alcohol and cardiovascular risk: Is there a window for benefits? <i>Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis</i> 2010;Conference(var.pagings):89.	Not a study
Ebrahim S, Smith GD. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. <i>J Public Health Med</i> 1998; 20: 441-8.	No quality assessment of included studies. Not a systematic review
ESHRE Capri Workshop Group. Perimenopausal risk factors and future health. [Review] <i>Human Reproduction Update</i> . 17(5):706-17, 2011 Sep-Oct.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and literature search. Not a systematic review
Evangelista O, McLaughlin MA. Review of cardiovascular risk factors in women. <i>Gender Medicine</i> 2009;6(SUPPL. 1):17-36.	No quality assessment of included studies. Not a systematic review
Fillmore KM, Stockwell T, Chikritzhs T et al. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies and new hypotheses. <i>Ann Epidemiol</i> 2007; 17: S16-S23.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and unclear literature search methodology. Not a systematic review
Foerster M, Marques-Vidal P, Waeber G, Vollenweider P, Rodondi N. Association between alcohol consumption and cardiovascular risk factors: A narrative review. <i>Rev Med Suisse</i> 2010;6(239):505-9.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and unclear literature search methodology. Not a systematic review
George A, Figueredo VM. Alcoholic Cardiomyopathy: A Review. <i>J Card Fail</i> 2011;17(10):844-9.	No literature search, unclear inclusion criteria. Not a systematic review
George A. Figueredo VM. Alcohol and arrhythmias: a comprehensive review. <i>Journal of Cardiovascular Medicine</i> . 11(4):221-8, 2010 Apr.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and literature search. Not a systematic review
Gmel G, Gutjahr E, Rehm J. How stable is the risk curve between alcohol and all-cause mortality and what factors influence the shape? A precision-weighted hierarchical metaanalysis. <i>Eur J Epidemiol</i> 2003; 18: 631-42.	No quality assessment of included studies. Not a systematic review
Gmel G. Kuntsche E. Rehm J. Risky single-occasion drinking: bingeing is not bingeing. [Review] <i>Addiction</i> . 106(6):1037-45, 2011	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and literature search. Not a systematic review

Gray L. Hart CL. Smith GD. Batty GD. What is the predictive value of established risk factors for total and cardiovascular disease mortality when measured before middle age? Pooled analyses of two prospective cohort studies from Scotland. <i>European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation</i> . 17(1):106-12, 2010 Feb.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and unclear literature search methodology. Not a systematic review
Hackam DG. Khan NA. Hemmelgarn BR. Rabkin SW. Touyz RM. Campbell NR. Padwal R. Campbell TS. Et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. <i>Canadian J of Cardiology</i> . 26(5):249-58,2010	Guidelines. Not relevant data. Not a systematic review
Heuberger RA. Alcohol and the older adult: a comprehensive review. <i>Journal of Nutrition for the Elderly</i> . 28(3):203-35, 2009 Jul.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and literature search. Not a systematic review
Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT et al. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. <i>Circulation</i> 2005; 112: 924-34.	No quality assessment of included studies. Not a systematic review
Inoue M, Nagata C, Tsuji I, Sugawara Y, Wakai K, Tamakoshi A, et al. Impact of alcohol intake on total mortality and mortality from major causes in Japan: a pooled analysis of six large-scale cohort studies. <i>J Epidemiol Community Health</i> 2010 Dec 10.	No quality assessment of included studies. Not a systematic review
Kodama S. Saito K. Tanaka S. Horikawa C. Saito A. Heianza Y. Anasako Y. Nishigaki Y. Yachi Y. Iida KT. Ohashi Y. Yamada N. Sone H. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a metaanalysis. <i>J of the American College of Cardiology</i> . 57(4):427-36, 2011 Jan 25.	No quality assessment of included studies. Not a systematic review
Koppes LLJ, Dekker JM, Hendriks HFJ et al. Metaanalysis of the relationship between alcohol consumption and coronary heart disease and mortality in type 2 diabetic patients. <i>Diabetologia</i> 2006; 49: 648-52.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and unclear literature search methodology. Not a systematic review
Kovacic P. Somanathan R. Multifaceted approach to resveratrol bioactivity: Focus on antioxidant action, cell signaling and safety. <i>Oxidative medicine & cellular longevity</i> . 3(2):86-100, 2010	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and unclear literature search methodology. Not a systematic review
Krishna V, Kim DH. Ethnic differences in risk factors for subarachnoid hemorrhage. <i>J Neurosurg</i> 2007; 107: 522-9.	No quality assessment of included studies. Not a systematic review
Li X, Li LM. Alcohol and stroke. <i>Cardiology</i> 2009;Conference (var.pagings):142-3.	Not a study
Lin JK. Kelsberg G. Safranek S. Clinical inquiries. Does red wine reduce cardiovascular risks? <i>Journal of Family Practice</i> . 59(7):406-7, 2010 Jul.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and literature search. Not a systematic review

Liu PM. Dosieah S. Luo NS. Huang ZB. Lin YQ. Wang JF.[Alcohol intake and stroke in Eastern Asian men:a systemic review and metaanalysis of 17 prospective cohort studies]. [Review] [Chinese] Chung-Hua i Hsueh Tsa Chih [Chinese Medical Journal]. 90(40):2834-8, 2010 Nov 2.	Article in Chinese. We did an attempt to contact the authors for an English version of the article. According to the abstract, we have covered the topic by the inclusion of other systematic reviews
Liu PM. Dosieah S. Zheng HS. Huang ZB. Lin YQ. Wang JF. [Alcohol consumption and coronary heart disease in Eastern Asian men: a metaanalysis of prospective cohort studies]. [Chinese] Chung-Hua Hsin Hsueh Kuan Ping Tsa Chih [Chinese Journal of Cardiology]. 38(11):1038-44,2010	Article in Chinese. We did an attempt to contact the authors for an English version of the article. According to the abstract, we have covered the topic by the inclusion of other systematic reviews
Masters JA. Moderate drinking and cardiovascular disease. Annual Review of Nursing Research; 2005; 23, ProQuest	We assessed the methodological quality of this systematic review to be moderate (Attachment 3 table b)
Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR et al. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review. Addiction 2001;96:1743-56	No quality assessment of included studies. Not a systematic review
McFadden CB, Brensinger CM, Berlin JA et al. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. Am J Hypertens 2005; 18: 276-86.	No quality assessment of included studies. Not a systematic review
Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a casual link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Intern Med. 2009; 169(7):659-669.	We assessed the methodological quality of this systematic review to be moderate (Attachment 3 table b)
Nawrot TS. Perez L. Kunzli N. Munters E. Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. Lancet. 377(9767):732-40, 2011	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and unclear literature search methodology. Not a systematic review
Neves AR, Lucio M, Lima JL, Reis S. Resveratrol in Medicinal Chemistry: a Critical Review of its Pharmacokinetics, Drug-Delivery, and Membrane Interactions. Curr Med Chem 2012 Jan 17.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and unclear literature search methodology. Not a systematic review
Padilla H. Michael Gaziano J. Djousse L. Alcohol consumption and risk of heart failure: a metaanalysis. Physician & Sportsmedicine. 38(3):84-9, 2010 Oct.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and unclear literature search methodology. Not a systematic review
Parry, C D. Patra, J. Rehm, J. Alcohol consumption and non-communicable diseases: epidemiology and policy implications. [Review] Addiction. 106(10):1718-24, 2011 Oct.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and literature search. Not a systematic review
Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types - a systematic review and metaanalysis. BMC public health 2010;10	We assessed the methodological quality of this systematic review to be moderate (Attachment 3 table b)

Pauwels EKJ, Kostkiewicz M. The mediterranean diet, part II: Red wine and cardiovascular disease - More facts, less fancy. <i>Drugs of the Future</i> 2009;34(7):565-74.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and literature search. Not a systematic review
Rehm J, Room R, Graham K et al. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. <i>Addiction</i> 2003;98:1209-28	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria. Not a systematic review
Rehm J, Sulkowska U, Manczuk M et al. Alcohol accounts for a high proportion of premature mortality in central and eastern Europe. <i>Int J Epidemiol</i> 2007; 36: 458-67.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and literature search. Not a systematic review
Rehm J. Baliunas D. Borges GL.Graham K. Irving H. Kehoe T. Parry CD. Patra J. Popova S. Poznyak V. Roerecke M. Room R. Samokhvalov AV. Taylor B. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. <i>Addiction</i> . 105(5):817-43, 2010	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and unclear literature search methodology. Not a systematic review
Reid MC, Boutros NN, O'Connor PG et al. The health-related effects of alcohol use in older persons: a systematic review. <i>Subst Abus</i> 2002; 23: 149-64.	No relevant data on our topic.
Reiner Z. Muacevic-Katanec D. Katanec D. Tedeschi-Reiner E. [Low HDL-cholesterol--an important risk factor for cardiovascular diseases]. <i>Lijecknicki Vjesnik</i> . 133(3-4):111-6, 2011	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and unclear literature search methodology. Not a systematic review
Reynolds K, Lewis B, Nolen JD et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a metaanalysis. <i>JAMA</i> 2003; 289: 579-88.	No quality assessment of included studies. Not a systematic review
Rimm EB, Williams P, Fosher K et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: metaanalysis of effects on lipids and haemostatic factors. <i>BMJ</i> 1999; 319:1523-8.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and unclear literature search methodology. Not a systematic review
Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and metaanalysis. <i>Addiction</i> 2012 Jan 9.	No quality assessment of included studies. Not a systematic review
Roerecke M. Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and metaanalysis. <i>American Journal of Epidemiology</i> . 171(6):633-44, 2010	No quality assessment of included studies. Not a systematic review
Roerecke M. Rehm J. Ischemic heart disease mortality and morbidity rates in former drinkers: a metaanalysis. <i>American Journal of Epidemiology</i> . 173(3):245-58, 2011 NLM.	No quality assessment of included studies. Not a systematic review
Schaufele M. At-risk drinking in older age: An overview of prevalence and consequences. <i>Sucht</i> 2009;55(5):266-80.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and unclear literature search methodology. Not a systematic review

Schirpenbach C. Reincke M. [Epidemiology and etiology of therapy-resistant hypertension]. <i>Internist.</i> 50(1):7-16, 2009.	No quality assessment of studies, unclear inclusion criteria and literature search. Not a systematic review
Sellman D. Connor J. Robinson G. Jackson R. Alcohol cardio-protection has been talked up. <i>New Zealand Medical Journal.</i> 122(1303):97-101, 2009 Sep 25.	Not a study
Shield KD, Kehoe T, Taylor B, Patra J, Rehm J. Alcohol-attributable burden of disease and injury in Canada, 2004. <i>Int J Public Health</i> 2011 Apr 5.	Original article, not a review
Stockwell T, Butt P, Beirness D, Gliksman L, Paradis C. The basis for Canada's new low-risk drinking guidelines: A relative risk approach to estimating hazardous levels and patterns of alcohol use. <i>Drug Alcohol Rev</i> 2011 Sep 29.	Guidelines. Not a systematic review
Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A et al. Alcohol-caused mortality in Australia and Canada: scenario analyses using different assumptions about cardiac benefit. <i>J Stud Alcohol</i> 2007; 68: 345-52.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and unclear literature search methodology. Not a systematic review
Svårdsudd K. Moderate alcohol consumption and cardiovascular disease: is there evidence for a preventive effect? <i>Alcohol Clin Exp Res</i> 1998; 22: 307S-14S.	No quality assessment of included studies. Not a systematic review
Szabo G. Mandrekar P. A recent perspective on alcohol, immunity, and host defense. <i>Alcoholism: Clinical & Experimental Research.</i> 33(2):220-32, 2009 Feb.	Not relevant topic. Not a systematic review
Targher G. Elevated serum gamma-glutamyltransferase activity is associated with increased risk of mortality, incident type 2 diabetes, cardiovascular events, chronic kidney disease and cancer - a narrative review. <i>Clinical Chemistry & Laboratory Medicine.</i> 48(2):147-57, 2010 Feb.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and unclear literature search methodology. Not a systematic review
Taylor B, Rehm J. When risk factors combine: the interaction between alcohol and smoking for aerodigestive cancer, coronary heart disease, and traffic and fire injury. <i>Addict Behav</i> 2006; 31: 1522-35.	Combined effects of alcohol and smoking. No quality assessment of studies, unclear inclusion criteria and literature search. Not a systematic review
Taylor B. Irving HM. Baliunas D. Roerecke M. Patra J. Mohapatra S. Rehm J. Alcohol and hypertension: gender differences in dose-response relationships determined through systematic review and metaanalysis. <i>Addiction.</i> 104(12):1981-90, 2009 Dec	No relevant data for our review
White IR. The level of alcohol consumption at which all-cause mortality is least. <i>J Clin Epidemiol</i> 1999; 52: 967-75.	No quality assessment of included studies, unclear inclusion criteria and literature search. Not a systematic review
Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai O, I, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Hypertension</i> 2001;38:1112-7.	We assessed the methodological quality of this systematic review to be moderate (Attachment 3 table b)

Vedlegg 5, Inkluderte studier

Lead author, year	Brien SE, 2011
Title	Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and metaanalysis of interventional studies
Aim	To systematically review interventional studies of the effects of alcohol consumption on 21 biological markers associated with risk of coronary heart disease in adults without known cardiovascular disease.
Date of literature search	October 2009
Study designs of included primary studies and number of included primary studies	63 studies; 36 with a crossover design, 24 were before and after studies, and three were parallel arm controlled trials
Methods for quality-rating of included primary studies	Study quality was assessed using the approach by Juni P et al "Assessing the quality of randomized controlled trials". (In: Egger M, Smith GD, Altman DG, eds. Systematic reviews in health care: metaanalysis in context. 2nd ed. BMJBooks, 2007). Study design was considered the most important measure of quality, with randomised studies judged to have a higher quality than before and after studies.
Nationalities of included primary studies	Not reported
Population (healthy or specific diagnosis, gender, age, other relevant)	The systematic review aimed to include adults without pre-existing cardiovascular disease. However, several of the primary studies included participants whose clinical characteristics may have influenced some of the biomarkers (for example, patients with diabetes, smokers, or those who were overweight or obese). Twenty eight (44%) studies controlled for an increase in caloric intake from alcohol consumption with isocaloric or controlled diets, whereas others maintained their usual diet. Six studies included people who were overweight or obese and three studies specifically examined inactive people compared with regular runners.
Total number of patients (range) of included primary studies	1686 (5–100). In 14 studies the number of participants was ≤ 10 persons.
The follow-up period (range) of included primary studies*	10 days – 3 months
Standardized alcohol content	When a study did not specifically report the grams of alcohol per unit per day, the review authors used 12.5 g alcohol per drink for analysis. For example, if a study indicated that the intervention was

	30 g of alcohol a day, the authors estimated this as 30 g alcohol a day divided by 12.5 g alcohol a drink equals about 2.5 drinks a day. The review authors standardised portions as a 12 oz (355 mL) bottle or can of beer, a 5 oz (148 mL) glass of wine, and 1.5 oz (44 mL) of 80 proof (40% alcohol) distilled spirits. The review authors categorised the volume of alcohol intake as <2.5 g/day (<0.5 drink), 2.5–14.9 g/day (about 0.5–1 drink), 15–29.9 g/day (about 1–2.5 drinks), 30–60 g/day (about 2.5–5 drinks), and >60 g/day (≥5 drinks).
Exposure factor including alcohol exposure level(s) (reporting of type of alcohol, amount, frequency, duration/time at risk)	Mean change (standard error) in the level of each biomarker after alcohol consumption compared with the no alcohol control. This was calculated as (mean concentration of biomarker during alcohol consumption) – (mean concentration of biomarker during no alcohol consumption).
Comparisons (if relevant); Subgroups	The control beverage was generally water, fruit juice, or a de-alcoholised drink (wine or beer), and most studies included a washout period of no alcohol use that was of similar duration to the period of alcohol intervention.
Outcomes (primary and secondary)	<p>Primary outcomes: Mean change (standard error) in the level of circulating atherothrombotic biological markers associated with coronary heart disease. This was calculated as (mean concentration of biomarker during alcohol consumption) – (mean concentration of biomarker during no alcohol consumption).</p> <p>The markers included lipids (triglycerides, total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, Lp(a) lipoprotein, and apolipoprotein A1), inflammatory markers (C reactive protein, leucocytes, interleukin 6, tumor necrosis factor α, and haemostatic factors plasminogen activator inhibitor 1, von Willebrand factor, tissue plasminogen activator, fibrinogen, and e-selectin), endothelial cell function markers (intracellular adhesion molecule 1 and vascular cell adhesion molecule), and adipocyte hormones (leptin and adiponectin).</p> <p>Secondary outcomes: Not reported</p>
Outcomes relevant for this overview over systematic reviews	Mean change (standard error) in the level of each biomarker after alcohol consumption compared with the no alcohol control
Statistical analysis; results on heterogeneity \dagger	Yes: A subset of 44 studies were included in one or more meta-analyses of the pooled mean difference in the following biomarkers: triglycerides (n=752 pooled participants), total cholesterol (n=596 pooled participants), high density lipoprotein cholesterol \dagger (n=796 pooled participants), low density lipoprotein cholesterol \dagger (n=513 pooled participants), Lp(a) lipoprotein, apolipoprotein A1 \dagger (n=374 pooled participants), C reactive protein (n=186 pooled participants), interleukin 6 (n=144 pooled participants), tumor necrosis factor α (n=121 pooled participants), plasminogen activator inhibitor 1 (n=67 pooled participants), tissue plasminogen activator (n=67 pooled participants), fibrinogen (n=387 pooled participants), and adiponectin (n=108 pooled participants).
Dose-response relationship analyses included	Yes
Main results as presented in the review	The metaanalysis shows that moderate consumption of alcohol (up to one drink or 15 g alcohol a day for women and up to two drinks or 30 g alcohol a day for men) has beneficial effects on a variety of biomarkers linked to the risk of coronary heart disease. The experimental interventional studies showed that alcohol consumption significantly increased circulating levels of high density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A1, and adiponectin and significantly decreased fibrinogen levels.
Quality of the systematic review (according to checklist)	High

Authors' conclusions	Favorable changes in several cardiovascular biomarkers (higher levels of high density lipoprotein cholesterol and adiponectin and lower levels of fibrinogen) provide indirect pathophysiological support for a protective effect of moderate alcohol use on coronary heart disease.
Limitations	No asymmetry was found on visual inspection of the funnel plot for each biomarker, suggesting that significant publication bias was unlikely. This was confirmed by a non-significant Begg test for each outcome of interest (high density lipoprotein cholesterol $P=0.12$, apolipoprotein A1 $P=0.064$, and fibrinogen $P=0.88$).
* The duration of the intervention. The review does not clearly report the follow-up time after the intervention period.	
† Heterogeneity detected across pooled studies, Q statistics where $p < 0.10$.	

Lead author, year	Corrao G, 1999
Title	Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a metaanalysis.
Aim	The main aim was to assess the strength of the evidence provided by the epidemiological literature on the shape of the dose-response relation for each alcohol-related condition on the basis of: i) the number of published studies; ii) their quality and structural characteristics; iii) the grade of heterogeneity across them; and iv) the existence of publication biases.
Date of literature search	1998
Study designs of included primary studies and number of included primary studies	200 studies on the association between alcohol consumption and six cancers, hypertension, cerebrovascular diseases, gastric and duodenal ulcer, liver cirrhosis and other chronic liver diseases, pancreatitis and injuries and adverse effects. 26 studies (11 cohort studies, 15 case-control studies) reporting on alcohol and cerebrovascular diseases, and 3 cohort studies reporting on alcohol and hypertension.
Methods for quality-rating of included primary studies	The quality score for a study was obtained by adding up the points given for individual questions: Nine questions related to study design, four questions related to the alcohol consumption data collection methods, and two questions related to the data analysis. Maximum scores were given when methods least likely to result in bias had been used. For a perfect study, the sum of points would be 21. The median quality score for studies on cerebrovascular diseases was 12 (range 6–19), and for studies reporting on hypertension 10 (range 9–11).
Nationalities of included primary studies	Not reported except the categories "Mediterranean" ($n=44$,) and "other" ($n=156$). Two of the Mediterranean studies were on cerebrovascular disease.
Population (healthy or specific diagnosis, gender, age, other relevant)	No information on study population(s); no information if healthy, nor if the studied persons included persons with risk factors associated with cardiovascular disease (smoking, overweight, diabetes etc.).
Total number of patients (range) of included primary studies	97351 cases including 5980 cases on essential hypertension, 8632 cases on cerebrovascular diseases
The follow-up period (range) of included primary studies	Not reported

Standardized alcohol content	The review authors used grams per day as a standard measure of ethanol intake using the following equivalencies: 0.8 g/ml, 28g/ounce, 11.5 g/drink. Occasional drinkers were not considered in the analysis. Secondly, since the levels of consumption were given by a range, the review authors assigned to each class the dose corresponding to the midpoint of the range. Because the category of higher consumption was often open, we considered it to be the same amplitude as the preceding category and, consequently, the midpoint of this range was set as the maximum level of consumption. Thirdly, every measure of association concerning each level of alcohol consumption and the corresponding confidence interval was translated into log relative risk and corresponding variance.
Exposure factor including alcohol exposure level(s) (reporting of type of alcohol, amount, frequency, duration/time at risk)	Alcohol consumption 25 gram/day, 50 gram/day or 100 gram /day. No information on type of alcoholic drink or duration.
Comparisons (if relevant); Subgroups	No information
Outcomes (primary and secondary)	Incident cases, death
Outcomes relevant for this overview over systematic reviews	Incident cases, death
Statistical analysis; results on heterogeneity †	Metaregression models fitted as well as linear and non-linear effects of alcohol intake on the risk of each condition. The review authors reported strong evidence of heterogeneity across studies (concerning all pooled analysis/all diagnoses studied)
Dose-response-relationship analyses included	Pooled dose-response slopes based on the 123 studies with higher quality score are presented in the review.
Main results as presented in the review	The results of the metaanalysis confirm that alcohol intake has different effects on the risk of each disease and condition investigated. As expected, higher risks were found for liver cirrhosis, neoplasms of the upper respiratory and digestive tracts, hemorrhagic stroke and injuries and adverse events. Weaker but significant associations were found for liver cancer, essential hypertension and chronic pancreatitis. The results indicate that ischemic stroke is independent from alcohol intake.
Quality of the systematic review (according to check list)	High
Authors' conclusions	The small number of sufficiently reliable studies, the strong indications of heterogeneity across them and the suspicion of publication bias suggest that there is a great need for well-conducted epidemiological studies performed in several countries, to examine the dose-response relationship between alcohol intake and the risk of several alcohol-related conditions, as well as the role of drinking pattern in determining the risk.
† Heterogeneity across studies assessed according to the method by Greenland and Longnecker	

Lead author, year	Corrao G, 2000
Title	Alcohol and coronary heart disease: a metaanalysis.
Aim	The main aims were: i) to provide summarized estimates of the parameters of the function describing the relationship between alcohol consumption and the risk of CHD; ii) to measure the heterogeneity

	across studies; iii) to evaluate whether the characteristics of the studies and the individuals may explain a part of the heterogeneity; and iv) to evaluate the possibility of publication bias.
Date of literature search	1998
Study designs of included primary studies and number of included primary studies	51 studies, 43 cohort studies and 8 case-control studies.
Methods for quality-rating of included primary studies	The quality score for a study was obtained by adding up the points given for individual questions: 10 questions related to study design, four questions related to the alcohol consumption data collection methods, and three and questions related to the data analysis. Maximum scores were given when methods least likely to result in bias had been used. For a perfect study, the sum of points would be 26. The median quality score for 15 (range 10–21).
Nationalities of included primary studies	The included studies were conducted in USA (n=29), Oceania (n=4; Australia og New Zealand), Japan (n=5), China (n=1) , UK (n=3), Denmark (n=1), Finland (n=1), Italy (n=2), Greece (n=1), France (n=1), Germany (n=1), Trinidad (n=1), Puerto Rico (n=1), and published between 1974–1998
Population (healthy or specific diagnosis, gender, age, other relevant)	No information on populations (no information if healthy or with cardiovascular disease). However, in 28 cohort studies life-time abstainers were used as referents and subjects with pre-existing disease at baseline were excluded.
Total number of patients (range) of included primary studies	A total of 2164073* persons with 66118 cases and 2097955 controls
The follow-up period (range) of included primary studies	Not reported
Standardized alcohol content	The review authors used grams per day as a standard measure of ethanol intake using the following equivalencies: 0.8 gram/ml, 28gram/ounce, 12.5 gram/drink. Occasional drinkers were not considered in the analysis. Secondly, since the levels of consumption were given by a range, the review authors assigned to each class the dose corresponding to the midpoint of the range. Because the last category was often open, they considered it to be the same width as the preceding category and the midpoint of this range was set as the highest intake. Thirdly, every measure of association concerning each level of alcohol consumption and the corresponding confidence interval was translated into natural logarithm relative risk and corresponding variance.
Exposure factor including alcohol exposure level(s) (reporting of type of alcohol, amount, frequency, duration/time at risk)	Alcohol consumption in gram/day and at least three or more levels of alcohol consumption measured in the primary studies. Type of alcohol drink and duration was not reported.
Comparisons (if relevant); Subgroups	No information
Outcomes (primary and secondary)	Incident cases, death
Outcomes relevant for this overview over systematic reviews	Incident cases, death

Statistical analysis; results on heterogeneity ^t	Metaregression models fitted to evaluate non-linear effects of alcohol intake on the relative risk of each condition. The review authors reported strong evidence of heterogeneity across studies. Sources for heterogeneity were region/area as studies performed in the Mediterranean countries tended to report higher protective effect than studies from countries outside Mediterranean area.
Dose-response- relationship analyses included	Pooled dose-response slopes were presented for the 51 included studies as well as for the 28 high quality (i.e. ≥ 15 quality score was assigned) cohort studies, for gender effect, for outcome effect (fatal/non-fatal events) and for area effect in men. The quality of the studies strongly modified the dose-effect relationship. Well-conducted studies tended to report lower protective effect of alcohol.
Main results as presented in the review	Risk decreased from 0 to 20 gram/day (RR= 0.80; 95% CI: 0.78–0.83). There was evidence of at protective effect up to 72 gram/day (RR= 0.96; 95% CI: 0.92–1.00) and increased risk above ≥ 89 gram/day (RR= 1.05; 95% CI: 1.00–1.11). Lower protective effects and harmful effects were found in women, in men living in countries outside the Mediterranean area and in studies where fatal events were used as the outcome.
Quality of the systematic review (according to checklist)	High
Authors' conclusions	In conclusion the review authors show that the protective effect of moderate alcohol intake needs more accurate definition of both the dose and the size of the protection. Publication bias probably led to overestimation of the reported effects. Alcohol intake responsible of harmful effects also needs further investigations since strong heterogeneity across studies was found. Gender significantly modifies the shape of the dose-response function. Further research investigating the effect of drinking patterns on the risk of CHD is also needed.
Limitations, other comments	Evidence for publication bias for moderate intakes and for heterogeneity of the estimates across studies for higher intakes were found.
*Numbers calculated from table 1 in the review article Abbreviations: CHD: Coronar heart disease	

Lead author, year	Corrao G, 2004
Title	A metaanalysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases.
Aim	To compare the strength of evidence provided by the epidemiological literature on the association between alcohol consumption and the risk of 14 major alcohol-related neoplasms and non-neoplastic diseases, plus injuries
Date of literature search	1998
Study designs of included primary studies and number of included primary studies	240 studies included, and of these were 156 studies assessed as "higher quality" and referred in the results; 57 cohort studies and 99 case-control studies. 28 cohort studies assessed the effect of alcohol on the risk of coronary heart disease, two cohort studies on hypertension, three cohort studies assessed the effect of alcohol on the risk of ischemic stroke and three on hemorrhagic stroke; three case-control studies assessed the effect of alcohol on the risk of ischemic stroke, while six case-control studies assessed the risk of hemorrhagic stroke.

Methods for quality-rating of included primary studies	<p>The quality was assessed according to predefined criteria. Quality score for a study was obtained by adding up the points given for individual questions: 10 questions related to study design, four questions related to the alcohol consumption data collection methods, and three questions related to the data analysis. Maximum scores were given when methods least likely to result in bias had been used. For a perfect study, the sum of points would be 21.</p> <p>Criteria for selecting studies* for inclusion in metaanalyses were: high quality score (essential hypertension; coronary heart disease); reporting estimates adjusted for the main risk indicators (ischemic stroke); or performed with a prospective cohort design (coronary heart disease).</p>
Nationalities of included primary studies	Not reported
Population (healthy or specific diagnosis, gender, age, other relevant)	<p>No information on population in the article (no demographic information, nor if the study participants were healthy or with preexisting cardiovascular disease or other risk indicators (smoking, overweight, diabetes etc.))</p> <p>However, according to Corrao 2000, the 28 cohort studies on the association between alcohol consumption and coronary heart disease were assessed as “high quality” (i.e. ≥ 15 quality score was assigned). These studies reported RRs adjusted for the main risk indicators, considered life-time abstainers as referents, and excluded subjects with pre-existing disease at baseline. It is not clear if this is the case also for the studies on hypertension and stroke (the article says that criteria for selection were high quality score, reporting estimates adjusted for the main risk indicators, but no specific information on the study population).</p>
Total number of patients (range) of included primary studies	A total of 116 702 persons, including 57 526 cases in whom the effect of alcohol on cardiovascular diseases (essential hypertension, coronary heart disease, ischemic and hemorrhagic stroke) were studied
The follow-up period (range) of included primary studies	Not reported
Standardized alcohol content	<p>Not specified in the review article.</p> <p>Probably the same standards as used in Corrao 1999 and 2000: grams per day was used as a standard measure of ethanol intake using the following equivalencies: 0.8 gram/ml, 28 gram/ounce, 11.5 gram/drink. Occasional drinkers were not considered in the analysis. Secondly, since the levels of consumption were given by a range, the review authors assigned to each class the dose corresponding to the midpoint of the range. Because the category of higher consumption was often open, we considered it to be the same amplitude as the preceding category and, consequently, the midpoint of this range was set as the maximum level of consumption. Thirdly, every measure of association concerning each level of alcohol consumption and the corresponding confidence interval was translated into log relative risk and corresponding variance.</p>
Exposure factor including alcohol exposure level(s) (reporting of type of alcohol, amount, frequency, duration/time at risk)	<p>Alcohol consumption 25 gram/day, 50 gram/day or 100 gram /day.</p> <p>The included studies had to meet the following criterion: At least three levels of alcohol consumption.</p> <p>Information on the type(s) of alcohol drinks, the frequency and/ or the duration, were not given.</p>
Comparisons (if relevant); Subgroups	No information

Outcomes (primary and secondary)	Incident cases
Outcomes relevant for this overview over systematic reviews	Incident cases
Statistical analysis; results on heterogeneity †	Metaregression models fitted considering fixed and random effect models and linear and non-linear effects of alcohol intake. The review authors reported evidence of heterogeneity. An important part of the heterogeneity was explained by the quality of the studies, thus only data from a selection of 156 studies of “higher quality” were pooled. The authors investigated the reason for heterogeneity, and identified gender and geographic area as part of the reason for heterogeneity.
Dose-response- relationship analyses included	Pooled dose-response slopes for all 15 diagnoses were provided.
Main results as presented in the review	Strong trends in risk were observed for cancers of the oral cavity, esophagus and larynx, hypertension, liver cirrhosis, chronic pancreatitis, and injuries and violence. Less strong direct relations were observed for cancers of the colon, rectum, liver and breast. For all these conditions, significant increased risks were also found for ethanol intake of 25 gram/ day. Threshold values were observed for ischemic and hemorrhagic strokes. For coronary heart disease, a <i>J</i> -shaped relation was observed with a minimum relative risk of 0.80 at 20 gram/day, a significant protective effect up to 72 gram/day, and a significant increased risk at 89 gram/day.
Quality of the systematic review (according to check list)	High
Authors' Conclusions	This metaanalysis shows no evidence of a threshold effect for either neoplasms or several non-neoplastic diseases. <i>J</i> -shaped relations were observed only for coronary heart disease.
Limitations, other comments	The review authors indicate limitations like bias towards selective publications of studies showing inverse relations with moderate levels of alcohol drinking which was apparent for coronary heart disease and is likely to have occurred in various directions for other diseases too. It is also possible that alcohol drinking has been systematically underreported in several studies, mostly for specific conditions (liver cirrhosis, accidents, violence).
*Comment concerning cardiovascular outcomes. The criteria for selection were also used for other diagnoses.	

Lead author, year	Guiraud V, 2010
Title	Triggers of ischemic stroke: a systematic review.
Aim	To conduct a systematic review of possible triggers of ischemic stroke (IS) and estimate effect sizes by pooling individual data when applicable, and assess methodological issues of included studies.
Date of literature search	June 30, 2010
Study designs of included primary studies and number of included primary studies	In total 26 studies; 22 case-control studies, 2 case crossover studies, 1 self-controlled case-series study and 1 cohort study. 10 of the included studies (all case-control studies) reported on acute alcohol abuse as a possible trigger of ischemic stroke.

Methods for quality-rating of included primary studies	<p>Study quality was assessed using 10 items derived from the STROBE checklist of observational studies that was adapted to the systematic review. For each study, one reader scored each item as “Yes” or “No” according to the definition of the quality item. Rather than calculating a global score for each study, the review authors considered items separately and calculated a global score for each item (corresponding to the proportion of “Yes” answers).</p> <p>The 10 items included: Methods: Description of the setting, location, and relevant dates (periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection). Sources and methods of selection of participants. Definition of all triggers (diagnostic criteria, if applicable). Data sources and measurement: a. Exposure to precipitant factor obtained from patient exclusively, from patient or a proxy, or from a database. b. Patient blinded to study objectives. c. Investigator blinded to patient status. Results: Report of the numbers of individuals at each stage: potentially eligible, confirmed eligible, included, and analysed. Characteristics of study participants (e.g., demographic, clinical, social) given. Numbers of outcome events or numbers in each exposure category given. Main results: Unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (e.g., 95% CI) given.</p>
Nationalities of included primary studies	The 10 included studies on alcohol as a trigger of ischemic stroke were conducted in UK, USA, Finland, Norway, Australia and Italy published between 1986–2001
Population (healthy or specific diagnosis, gender, age, other relevant)	<p>The review authors did not include studies that enrolled patients with intracerebral or subarachnoid hemorrhages exclusively.</p> <p>Concerning the 10 studies on acute alcohol abuse, three studies included some patients older than 60 years, 1 study included women only, 1 had a small proportion of patients with intracerebral or subarachnoid hemorrhages, and another excluded patients with non-atherosclerotic strokes. Other information on population was not given.</p>
Total number of patients (range) of included primary studies	2326 (54–506) in the case groups and 3309 (54–616) in the control groups.
The follow-up period (range) of included primary studies*	24 hours–60 days
Standardized alcohol content	The review did not calculate standard alcohol content, but used grams (g) alcohol as described in the studies: A standard drink of alcohol was estimated to be equivalent to 12 g of ethanol, except in 1 study, where a standard drink corresponded to 0.6 ounces (ie, 17 g) of ethanol. Cutoffs used to define acute alcohol abuse ranged from 40 to 120 g within the 24 hours preceding IS and from 150 to 400 g within the week preceding IS.
Exposure factor including alcohol exposure level(s) (reporting of type of alcohol, amount, frequency, duration/time at risk)	<p>Alcohol abuse >40 to 60 g within the preceding 24 hours before IS; alcohol abuse >150 g within the previous week before IS; alcohol abuse >100 to 120 g within the preceding 24 hours before IS; and alcohol abuse >300 g within the previous week before IS.</p> <p>There wasn't any data according to beverage type.</p>
Comparisons (if relevant); Subgroups	No information
Outcomes (primary and secondary)	<p>Primary outcomes: Odds ratios (95% CIs) for ischemic stroke (it is not described how IS was diagnosed)</p> <p>Secondary outcomes: Not reported</p>

Outcomes relevant for this overview over systematic reviews	Odds ratios (95% CIs) for ischemic stroke
Statistical analysis; results on heterogeneity †	<p>Odds for the exposure/trigger were calculated within individual studies. Odds ratios from separate studies were combined using a fixed –effects metaanalysis, according to the Mantel-Haenzel method, or using DerSimonian-Laird random effects metaanalysis, where appropriate. In all analyses, inconsistency of findings across studies was assessed using Q statistic and the I^2 statistic with associated 95% CI.</p> <p>A total of 5 studies reporting on acute alcohol use and the risk of IS were pooled: 4 studies were pooled to estimate the risk of IS and alcohol abuse >40g within 24 hours before IS (heterogeneity: $I^2=74%$, $p=0.01$); 3 studies were pooled to estimate the risk of IS and alcohol abuse > 150g within 7 days before IS (heterogeneity: $I^2=64%$, $p=0.06$); 2 studies were pooled to estimate the risk of IS and alcohol abuse >100 to 120 g within the preceding 24 hours before IS; and 2 studies were pooled to estimate the risk of IS and alcohol abuse >300 g within the previous week before IS.</p> <p>The review authors found substantial to considerable heterogeneity across studies in the pooled analyses. Heterogeneity was quantitative rather than qualitative.</p> <p>Five studies could not be pooled because of different cutoffs or hazard periods or because crude numbers were not reported.</p>
Dose-response- relationship analyses included	No, there is no information on metaregression to evaluate the dose-response-relationship. But the conducted analyses <i>suggested</i> a possible dose– effect relationship because the strength of the association tended to increase with alcohol amount.
Main results as presented in the review**	<p>The review authors showed that the risk of IS is increased by 2- to 3-fold after alcohol abuse within 24 hours (>40 to 60 g) or 1 week (>150 g). The analyses also suggested a possible dose– effect relationship because the strength of the association tended to increase with alcohol amount.</p> <p>Alcohol abuse >40 to 60 g within the preceding 24 hours (OR=2.66; 95% CI, 1.54 to 4.61) and alcohol abuse > 150 g within the previous week (OR=2.47; 95% CI, 1.52 to 4.02) were significantly associated with an increased risk of IS. Likewise, alcohol abuse >100 to 120 g within the preceding 24 hours (OR=5.94; 95% CI, 2.42 to 14.56) and alcohol abuse >300 g within the previous week (OR=3.78; 95% CI, 2.39 to 6.00) were associated with the risk of IS. Only 1 study examined this association according to IS subtypes and found a stronger association for cardioembolic strokes. There wasn't any data according to beverage type.</p> <p>Of the 5 studies not pooled in metaanalyses, 3 found a positive association between acute alcohol abuse and IS, 1 found a non significant association in case of heavy alcohol intoxication (≥ 427 g) within the previous week, and 1 did not show any association.</p>
Quality of the systematic review (according to checklist)	High
Authors' conclusions	<p>Research on triggers of IS has been mainly focused on acute alcohol abuse and clinical infection. More research is needed on factors such as physical exertion or acute stress. Future studies should use more appropriate designs and examine different hazard periods.</p> <p>The review authors showed that the risk of IS is increased by 2- to 3-fold after alcohol abuse within 24 hours (>40 to 60 g) or 1 week</p>

	(>150 g). The analyses also suggested a possible dose– effect relationship because the strength of the association tended to increase with alcohol amount.
Limitations, other comments	The review authors mentioned the following limitations to the review (total review including the results on other triggers): First, metaanalysis of observational studies are sensible to several biases directly related to individual studies. Patients were rarely blinded to study objectives, interviewers were rarely blinded to patient status and timing of stroke, and in some studies, trigger exposure was retrieved from proxy interview or database, rather than through face-to-face interviews. Moreover, several studies were underpowered. Most of studies were based on a case– control design, which is subject to potential selection and confounding biases. The systematic review may be subject to publication biases. The small number of studies did not allow for funnel plot analysis to assess the presence and extent of such biases.
<p>*The hazard-period (starting quickly after trigger initiation)</p> <p>‡ Inconsistency of findings across studies was assessed using Cochran’s <i>Q</i> statistic and the <i>I</i>² statistic with associated 95% CI. According to the Cochrane handbook, heterogeneity was classified as moderate (<i>I</i>²≥30%), substantial (<i>I</i>²≥50%), or considerable (<i>I</i>²≥75%)</p> <p>**We have only extracted the review authors results on alcohol, and not the results on other studied triggers (clinical infections/ inflammations, stressful life events, psychological distress, birthday, positive or negative emotions, anger, sudden posture change in response to a startling event, heavy physical exertion, heavy eating, and recreational drug abuse).</p>	

Lead author, year	Ronksley, 2011
Title	Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and metaanalysis.
Aim	To conduct a comprehensive systematic review and metaanalysis of studies assessing the effect of alcohol consumption on multiple cardiovascular outcomes.
Date of literature search	September 2009.
Study designs of included primary studies and number of included primary studies	84 prospective cohort studies
Methods for quality-rating of included primary studies	The review authors extracted information for key indicators of study quality in observational studies proposed by Egger et al and Laupacis et al. Specifically, they evaluated the effect on each outcome of the number of potential confounding variables and the number of years participants were followed.
Nationalities of included primary studies	USA, China, Japan, Denmark, Sweden, Finland, Australia, Puerto Rico, The Netherlands, Russia, Switzerland, UK, Scotland, Serbia and Montenegro, France, Ireland, Canada, Poland, Germany, and 11 European countries (not specified in review).
Population (healthy or specific diagnosis, gender, age, other relevant)	Adults ≥ 18 years old without preexisting cardiovascular disease.
Total number of patients (range) of included primary studies	>1 million. From 286 to 581 321 persons included in studies.

The follow-up period (range) of included primary studies	From 2.5 to 35 years (mean 11 years; SD 6).
Standardized alcohol content	Grams of alcohol; 12 g/drink for analysis. The review authors standardised portions as a 12 oz (355 ml) bottle or can of beer, a 5 oz (148 ml) glass of wine, and 1.5 oz (44 ml) glass of 80 proof (40% alcohol) distilled spirits.
Exposure factor including alcohol exposure level(s) (reporting of type of alcohol, amount, frequency, duration)	Active alcohol drinking at baseline. Volume intake was categorized as <2.5 g/day (<0.5 drink), 2.5–14.9 g/day (about 0.5–1 drink), 25–29.9 g/day (about 1–2.5 drinks), 30–50 g/day (about 2.5–5 drinks), and >60 g/day (≥5 drinks).
Comparisons (if relevant); Subgroups	Non-drinkers. A subset of studies using lifetime abstainers as the reference group and studies that distinguished former drinkers from non-drinkers was identified.
Outcomes (primary and secondary)	Presence or absence of death from cardiovascular disease (that is, fatal cardiovascular or stroke events), incident coronary heart disease (fatal or non-fatal incident myocardial infarction, angina, ischaemic heart disease, or coronary revascularisation), death from coronary heart disease (fatal myocardial infarction or ischaemic heart disease), incident stroke (ischaemic or haemorrhagic events), or death from stroke.
Outcomes relevant for this overview over systematic reviews	Presence or absence of death from cardiovascular disease, incident coronary heart disease, death from coronary heart disease, incident stroke, or death from stroke.
Meta-analyses included and results on heterogeneity †	Yes
Dose-response- relationship analyses included	Yes
Main results as presented in the review	In conclusion the review authors show that alcohol consumption at 2.5–14.9 g/day (about ≤1 drink a day) was consistently associated with a 14–25% reduction in the risk of all outcomes assessed compared with abstaining from alcohol. Such a reduction is potentially of clinical importance, but consumption of larger amounts of alcohol was associated with higher risks for stroke incidence and mortality.
Quality of the systematic review (according to check list)	High
Authors' Conclusions	This metaanalysis provides a summary of current knowledge regarding alcohol associations with six meaningful clinical end points – cardiovascular disease mortality, coronary heart disease incidence and mortality, stroke incidence and mortality, and all cause mortality. The results confirm the beneficial effects of moderate alcohol consumption and the need to elucidate the underlying pathophysiological mechanisms.
Limitations, other comments	The quality of individual studies varied, with some studies having limited follow-up and limited adjustment for potential confounding. With respect to study follow-up, it is possible that misclassification of alcohol consumption may increase with study length because of changes in drinking habits over time. It is also possible that potential biological effects of alcohol vary with time of exposure. However, arguing against both these possibilities, the analysis stratified by length of follow-up did not show different associations between alcohol intake and outcome for shorter follow-up times versus longer times. Only a limited subset of studies provided specific risk estimates for different beverages. Although there is great interest in

	differences between beer, wine, and spirits, alcoholic drinks generally have similar effects on high density lipoprotein cholesterol, and it is likely that any particular benefit of wine is prone to confounding by diet and socioeconomic status. None the less, this remains an interesting topic for further investigation. The authors found only limited information on the relation between alcohol intake and mortality from subtypes of stroke, so this topic continues to be important for large observational cohort studies. They observed significant heterogeneity across studies for several of our pooled analyses. This may be due in great part to large study sample sizes, which can confer greater statistical power to heterogeneity tests, whereas the clinical relevance of this heterogeneity may be quite modest.
‡ Statistical heterogeneity between studies was assessed with the Cochrane Q statistic and the I ² statistic.	

Lead author, year	Samokhvalov AV, 2010
Title	Alcohol consumption as a risk factor for atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis.
Aim	The main objective was to quantify the dose-response relationship between average volume of alcohol consumption and onset of atrial fibrillation (AF). The second objective was to test for a potential threshold for the effect of alcohol exposure, the third objective to examine criteria to establish causality of this relationship.
Date of literature search	April 2009
Study designs of included primary studies and number of included primary studies	In total 6 studies; 5 with a cohort design and 1 case-control study. Two studies reported two datasets each.
Methods for quality-rating of included primary studies	The review authors did not explicitly describe a method for quality rating of included studies. However, they stated that they used the Bradford Hill criteria for causality in epidemiology: <i>Causal relationship between alcohol consumption and atrial fibrillation was established on the basis of the standard criteria for causality in epidemiology: association and strength of association, temporality, consistency, dose-response relationship, plausibility of biological pathways, exclusion of confounding and alternative explanations, and reversibility following interventions.</i> Thus, we assume that the review authors have included studies that at least take important confounders into account.
Nationalities of included primary studies	The included studies were conducted in UK, USA, Finland, and Denmark and published between 1987 and 2008.
Population (healthy or specific diagnosis, gender, age, other relevant)	Men and women. The review authors did not report any other information on study populations except that one study included women only.
Total number of patients (range) of included primary studies	The 5 cohort studies: 4667 (511–781) in the case groups and 63024 (2295–34715) in the control groups. The case-control study: 100 cases and 100 controls.
The follow-up period (range) of included primary studies	The review does not state the follow-up period. However, time period of the study was available for four of the six studies, and was reported to be 1976–94 in one study, 1989–99 in another, January 1 st –September 20 th 1985 in another, and 2004–2006 in the 4 th study. It is not clear whether these periods were equivalent to the follow-up periods.

Standardized alcohol content	Alcohol consumption was converted to average grams pure alcohol per day. A midpoint was calculated when alcohol consumption was given in ranges. In cases of open-ended categories, 75% of the width of the previous range category was added to the lower bound of such categories.
Exposure factor including alcohol exposure level(s) (reporting of type of alcohol, amount, frequency, duration/time at risk)	Alcohol consumption reported for each primary study: <ul style="list-style-type: none"> • None; 1–5 units/week; 6–15 units/week; 16–42 units/week; >42 units/week. 1 unit was considered to be 8 g of pure ethanol. • No consumption; 0.1–12 g/day; 12.1–24 g/day; 24.1–36 g/day; 36+ g/day. • No consumption; <1 drink/day; 1–2 drinks/day; 2+ drinks/day. • No consumption; 1–30 g/day; 30+ g/day. • <1drink/week; 1–6 drinks/week; 7–13 drinks/week; 14–20 drinks/week; 21–27 drinks/week; 28–34 drinks/week; 35+ drinks/week. • None; <1drink/week; 1–6 drinks/week; 7–13 drinks/week; 14+ <p>The review authors did not give any information on data according to beverage type or duration/time at risk.</p>
Comparisons (if relevant); Subgroups	No information on the control groups was given, but there is an indication that the reference group consumed 0 (zero) drinks daily.
Outcomes (primary and secondary)	Primary outcomes: Relative risks (95% CIs) for atrial fibrillation (AF) morbidity by alcohol consumption AF was diagnosed by physician on the basis of clinical findings verified by ECG data, according to diagnostic criteria of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD), 9 th and 10 th revisions, correspondingly (ICD-10 code: I48 – atrial fibrillation and flutter; ICD-9 code: 427.31). Secondary outcomes: Not reported
Outcomes relevant for this overview over systematic reviews	Relative risks (95% CIs) for atrial fibrillation (AF) morbidity by alcohol consumption.
Statistical analysis; results on heterogeneity †	To examine the dose-response relationship between alcohol consumption and risk of atrial fibrillation, the review-authors back-calculated and pooled risk estimates. Midpoints were used for regression analyses. To derive a dose-response curve, they fitted a family of first and second degree fractional polynomial models; fitted using random-effects model. The best model was selected, and overall model fit was assessed using the Q-statistic. Further, categorical analyses were undertaken to better indicate the risk of specific categories, and thus to be able to detect thresholds. Metaanalysis on alcohol consumption and the risk of AF were done. Meta-regressions were done for gender and different volume of alcohol intake. Statistical heterogeneity between studies was assessed using both the Cochrane Q statistic and the I ² statistic. According to the results, no heterogeneity was found.
Dose-response- relationship analyses included	Dose-response relationship between alcohol consumption and risk of atrial fibrillation (continuous analysis using fractional polynomials).
Main results as presented in the review	Overall, a consistent dose-response relationship between the amount of alcohol consumed daily and the probability of AF was found. The review authors showed that metaanalysis on alcohol consumption and AF yielded an overall pooled relative risk of 1.08 per drink (or the equivalent of 12 g pure alcohol) per day (95% CI: 1.04, 1.12). Similar effects were observed among women and men.

Quality of the systematic review (according to check list)	High to moderate
Authors' Conclusions	Epidemiological criteria for causality were met to conclude a causal impact of alcohol consumption on the onset of AF with a monotonic dose-response relationship. However, the impact of light drinking is not clear.
Limitations, other comments	The review authors reported that there was no evidence of publication bias. Both Begg's adjusted rank correlation test and Egger's regression asymmetry test indicated no evidence of substantial publication bias among women or among men.
<p>Abbreviations: CI: Confidence Interval</p> <p>‡ Statistical heterogeneity between studies was assessed with the Cochrane Q statistic and the I² statistic. For the Q-statistic, a p-value of <0.10 was considered as statistically significant heterogeneity. I² value of zero indicates no observed heterogeneity, and larger values show increasing heterogeneity.</p>	

Vedlegg 6, Supplerende tabeller (resultater)

Tabell a) Forholdet mellom alkoholinntak og risiko for koronar hjertesykdom og død. (Corrao og medarbeidere). Hovedresultatene er også gjengitt i rapportens resultatkapittel

Pasienter/ populasjon: Voksne kvinner og menn.

Setting: USA, Oceania, Japan, Kina, Storbritannia, Danmark, Finland, Italia, Hellas, Frankrike, Tyskland, Trinidad, Puerto Rico, og publisert mellom 1974–1998

Eksponeringsfaktor: Alkohol inntak i gram/dag (0,8 gram alkohol /ml, 28 gram/ounce, 12,5 gram/drink). Spesifikasjon på type drikk er ikke angitt. Eksposeringstiden i uker, måneder eller år er ikke angitt.

Sammenligning/referansegruppe: I 42 av 51 studier var designet slik at det ikke var noen kontrollgruppe, men en referansekategori vanligvis for 0 alkoholinntak.

Utfall	Basisrisiko	Relativ Risiko (95% KI) i eksponert gruppe	Antall studiedeltakere (studier)
Kjønn:			
Koronarsykdom ved 10 g alkohol/dag (kvinner)	ukjent	0,85 (0,80 til 0,90)	Ukjent (26)
Koronarsykdom ved 31 g alkohol/dag (kvinner)	ukjent	0,93 (0,87 til 1,00)	Ukjent (26)
Koronarsykdom ved 52 g alkohol/dag (kvinner)	ukjent	1,12 (1,00 til 1,26)	Ukjent (26)
Koronarsykdom ved 25 g alkohol/dag (menn)	ukjent	0,77 (0,74 til 0,80)	Ukjent (26)
Koronarsykdom ved 87 g alkohol/dag (menn)	ukjent	0,94 (0,88 til 1,00)	Ukjent (26)
Koronarsykdom ved 114 g alkohol/dag (menn)	ukjent	1,09 (1,00 til 1,19)	Ukjent (26)
Koronarsykdom ved 53 g alkohol/dag (menn i Middelhavsland)	ukjent	0,67 (0,51 til 0,88)	ukjent (20)
Koronarsykdom ved 145 g alkohol/dag (menn i Middelhavsland)	ukjent	0,76 (0,61 til 1,00)	Ukjent (20)
Koronarsykdom ved 23 g alkohol/dag (menn i øvrige land)	ukjent	0,77 (0,74 til 0,80)	Ukjent (20)
Koronarsykdom ved 80 g alkohol/dag (menn i øvrige land)	ukjent	0,93 (0,87 til 1,00)	Ukjent (20)
Koronarsykdom ved 111 g alkohol/dag (menn i øvrige land)	ukjent	1,11 (1,00 til 1,23)	Ukjent (20)
Subgruppe: 28 studier med "høy kvalitet" i henhold til Corrao og medarbeidere			
Koronarsykdom ved 20 g alkohol/dag *	18 per 1000	0,80 (0,78 til 0,83)**	49 640 (28)
Koronarsykdom ved 25 g alkohol/dag*	18 per 1000	0,81 (0,79 til 0,83)**	49 640 (28)

Koronarsykdom ved 50 g alkohol/dag*	18 per 1000	0,87 (0,84 til 0,9)**	49 640 (28)
Koronarsykdom ved 72 g alkohol/dag*	18 per 1000	0,96 (0,92 til 1,00)**	49 640 (28)
Koronarsykdom ved 89 g alkohol/dag *	18 per 1000	1,05 (1,00 til 1,11)**	49 640 (28)
Koronarsykdom ved 100 g alkohol/dag * (43)(43)(43)(43)	18 per 1000	1,13 (1,06 til 1,21)**	49 640 (28)
Død av koronarsykdom			
Død ved 16 gram/ dag (subgruppe: studier med høy kvalitet) *	18 per 1000	0,84 (0,81 til 0,86)	49 640 (28)
Død ved 56 gram/ dag (subgruppe: studier med høy kvalitet) *	18 per 1000	0,96 (0,92 til 1,00)	49 640 (28)
Død ved 73 gram/ dag (subgruppe: studier med høy kvalitet) *	18 per 1000	1,06 (1,00 til 1,12)	49 640 (28)
Alle studier slått sammen uavhengig av kvalitet			
Koronarsykdom ved 90 g alkohol/dag	18 per 1000	0,94 (0,90 til 1,00)	2164073 (51)
Koronarsykdom ved 113 g alkohol/dag	18 per 1000	1,08 (1,00 til 1,16)	2164073 (51)
Koronarsykdom ved 25 g alkohol/dag	18 per 1000	0,75 (0,73 til 0,77)	2164073 (51)

* Oversiktsforfatterne har beskrevet publikasjonsbias for moderat alkoholinntak (doser ikke angitt, og ikke beskrevet hva man anser som moderat alkoholinntak). **Det er ikke funnet grunn for å oppgradere for dose-respons.
KI: Konfidensintervall

Tabell b) Forholdet mellom alkoholinntak og risiko for iskemisk hjerneslag. (Corrao og medarbeidere). Hovedresultatene er også gjengitt i rapportens resultatkapittel

Pasienter/ populasjon: Friske kvinner og menn over 18 år

Setting: USA, Kina, Japan, Danmark, Sverige, Finland, Skotland, Serbia og Montenegro

Eksponeeringsfaktor: Alkoholinntak i gram/dag (12.5 gram/drink).

Sammenlikning: Ingen alkohol.

***Basis risiko:** Ikke oppgitt i den systematiske oversikten. Vi har brukt tall fra Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser og regnet ut basis risiko (innsidens) for iskemisk hjerneslag i den generelle norske befolkning over 16 år (52).

Utfall	Basis risiko*	Risiko ved alkoholeksponeering	Relativ risiko (95%KI)	Antall deltakere (studier)
Hjerneslag (45)	4 per 1000	<2,5 g alkohol per dag: 3 per 1000 (3 til 4)	0,81 (0,74 til 0,89)	Uklart (3)
Hjerneslag (45)	4 per 1000	2,5 til 14,9 g alkohol per dag: 3 per 1000 (3 til 3)	0,80 (0,74 til 0,87)	Uklart (3)
Hjerneslag (45)	4 per 1000	15 til 29,9 g alkohol per dag: 4 per 1000 (3 til 4)	0,92 (0,82 til 1,04)	Uklart (5)
Hjerneslag (45)	4 per 1000	30 til 60 g alkohol per dag: 5 per 1000 (4 til 5)	1,15 (0,98 til 1,35)	Uklart (4)
Hjerneslag (45)	4 per 1000	> 60 g alkohol per dag: 6 per 1000 (5 til 8)	1,62 (1,32 til 1,98)	Uklart (4)

*Basis risiko: Ikke oppgitt i den systematiske oversikten. Vi har brukt tall fra Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser og regnet ut basis risiko (innsidens) for iskemisk hjerneslag i den generelle norske befolkning over 16 år.

KI: Konfidensintervall; RR: Relativ risiko

Tabell c) Forholdet mellom alkoholbruk og risiko for atrieflimmer. (Samokhvalov og medarbeidere)
Hovedresultatene er også gjengitt i rapportens resultatkapittel.

Pasienter/ populasjon: Kvinner og menn
Setting: Storbritannia, USA, Finland, og Danmark i 1987–2008
Eksponeeringsfaktor: Alkoholinntak i gram/dag (1 drink = 12 g alkohol)
Sammenlikning: "Non-drinkers"

Utfall	Basisrisiko	Relativ Risiko (95% KI)	Antall studiedeltakere (studier)
Begge kjønn			
Atrieflimmer ved >0–2 drinker/ dag	Kvinner: 3 per 1000 Menn: 4 per 1000	1,00 (0,92 til 1,09)	67891 (6)
Atrieflimmer ved >2–3 drinker/ dag	Kvinner: 3 per 1000 Menn: 4 per 1000	1,11 (0,98 til 1,25)	67891 (6)
Atrieflimmer ved >3–4 drinker/ dag	Kvinner: 3 per 1000 Menn: 4 per 1000	1,22 (1,02 til 1,46)	67891 (6)
Atrieflimmer ved >4 drinker/ dag	Kvinner: 3 per 1000 Menn: 4 per 1000	1,50 (1,22 til 1,85)	67891 (6)
Kvinner			
Atrieflimmer ved >0–2 drinker/ dag	3 per 1000	0,99 (0,91 til 1,07)	67891 (6)
Atrieflimmer ved >2–3 drinker/ dag	3 per 1000	1,17 (1,01 til 1,36)	67891 (6)
Atrieflimmer ved >3–4 drinker/ dag	3 per 1000	1,17 (0,84 til 1,65)	67891 (6)
Atrieflimmer, ved >4 drinker/ dag	3 per 1000	2,18 (1,38 til 3,43)	67891 (6)
Menn			
Atrieflimmer ved >0–2 drinker/ dag	4 per 1000	1,02 (0,90 til 1,16)	Ukjent (6)
Atrieflimmer ved >2–3 drinker/ dag	4 per 1000	1,09 (0,94 til 1,26)	Ukjent (6)
Atrieflimmer ved >3–4 drinker/ dag	4 per 1000	1,25 (1,01 til 1,55)	Ukjent (6)
Atrieflimmer ved >4 drinker/ dag	4 per 1000	1,53 (1,23 til 1,91)	Ukjent (6)

* 1 drink var lik 12 gram alkohol.
KI: Konfidensintervall

Tabell d)

Forholdet mellom alkoholbruk og endring i nivå av biomarkører. (Brien og medarbeidere).
Hovedresultatene er gjengitt i rapportens resultatkapittel.

Pasienter/ populasjon: Voksne uten kardiovaskulær diagnose før studiestart. Likevel er det også inkludert studier som omfatter personer som har diabetes, røyker, er overvektige eller har aterosklerose.

Setting: Ikke angitt

Eksponeeringsfaktor: Alkohol inntak i gram/dag

Sammenlikning: Kontrolldrikk var oftest vann, frukt juice eller en alkoholfri drikk (vin eller øl).

Utfall	Eksponeeringsfaktor (alkohol)	Kontroll: vann, juice el- ler alkoholfri drikk	Gjennomsnittlige endring i nivå (95% KI)	Antall studiedeltakere (studier)
HDL-kolesterol §	>12,5 gram/ dag	Ingen alkohol	0,100 mmol/l (0,072 til 0,128) (p=0,975)	Ukjent (16)

HDL-kolesterol †	>12,5 gram/ dag	Ingen alkohol	0.094mmol/l (0,064 til 0,123) (p<0,01)	796 (33)
HDL-kolesterol	12,5–29,9 gram/ dag	Ingen alkohol	0.072 mmol/l (0,024 til 0,119) (signifikant)	Ukjent (7)
HDL-kolesterol	30–60 gram/ dag	Ingen alkohol	0.103 mmol/l (0,065 til 0,141) (signifikant)	Ukjent (24)
HDL-kolesterol	>60 gram/ dag	Ingen alkohol	0,141 (mmol/l) (0,042 til 0,240) (NS)	Ukjent (2)
LDL-kolesterol §	>12,5 gram/ dag	Ingen alkohol	-0,064 (mmol/l) (-0,141 til 0,012) (p=0,871)	Ukjent (10)
LDL-kolesterol †	>12,5 gram/ dag	Ingen alkohol	-0,11 (mmol/l) (-0,22 til 0,006) (signifikant)	513 (24)
Totalkolesterol §	>12,5 gram/ dag	Ingen alkohol	-0,004 (mmol/l) (-0,078 til 0,070) (p=0,872)	Ukjent (16)
Totalkolesterol	>12,5 gram/ dag	Ingen alkohol	0,00 (mmol/l) (-0,066 til 0,067) (NS)	596 (26)
Triglyserider §	>12,5 gram/ dag	Ingen alkohol	0,030 (mmol/l) (-0,016 til 0,076) (p=0,256)	Ukjent (16)
Triglyserider	>12,5 gram/ dag	Ingen alkohol	0,016 (mmol/l) (-0,018 til 0,051) (NS)	752 (31)
Triglyserider , menn	>60 gram/ dag	Ingen alkohol	0,274 (mmol/l) (0,043 til 0,505) (significant)	20 (2)
Apolipoprotein A1 †	>12,5 gram/ dag	Ingen alkohol	0,101 (g/l) (0,073 til 0,129) (p<0,01)	374 (16)
Lp(a)lipoprotein	>12,5 gram/ dag	Ingen alkohol	0,80 (mg/dl) (-4,17 til 5,76) (NS)	114 (3)
C reaktiv protein (CRP)	>12,5 gram/ dag	Ingen alkohol	-0,11 (mg/l) (-0,31 til 0,10) (NS)	186 (5)
Interleukin 6	>12,5 gram/ dag	Ingen alkohol	0,502 (pg/ml) (-0,3482 til 4,486) (NS)	144 (2)
Tumor nekrose faktor α	>12,5 gram/ dag	Ingen alkohol	-0,469 (pg/ml) (-32,02 til 31,08) (NS)	121 (3)
Plasminogen aktivator inhi- bitor 1	>12,5 gram/ dag	Ingen alkohol	3,285 (ng/ml) (-0,898 til 7,469) (NS)	67 (3)
Vevs-plasminogen aktivator	>12,5 gram/ dag	Ingen alkohol	0,754 (ng/ml) (-0,132 til 1,641) (NS)	67 (3)
ibrinogen §	>12,5 gram/ dag	Ingen alkohol	-0,208 (g/l) (-0,308 til 0,109) (p=0,598)	Ukjent (6)
Fibrinogen	>12,5 gram/ dag	Ingen alkohol	-0,20 (g/l) (-0,29 til -0,11) (p<0,01)	387 (7)
Adiponektin	>12,5 gram/ dag	Ingen alkohol	0,56 (mg/l) (0,39 til 0,72) (p<0,01)	108 (4)

†: Heterogenitet tilstede i sammenslåtte studier (Q: p<0,01)

§: Studier med crossover design ; KI: Konfidensintervall

Vedlegg 7, Primærstudier i systematiske oversikter

Tabell a): Primærstudiene inkludert i de systematiske oversiktene

SR	Liste over referanser til primærstudier
Brien	Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Muesing RA, Campbell WS, Brown ED, et al. Moderate alcohol consumption lowers risk factors for cardiovascular disease in postmenopausal women fed a controlled diet. <i>Am J Clin Nutr</i> 2002;75:593-9.
Brien	Bantle AE, Thomas W, Bantle JP. Metabolic effects of alcohol in the form of wine in persons with type 2 diabetes mellitus. <i>Metabolism</i> 2008;57:241-5.
Brien	Belfrage P, Berg B, Cronholm T, Elmqvist D, Hägerstrand I, Johansson B, Nilsson-Ehle P, Nordén G, Sjövall J, Wiebe T. Prolonged administration of ethanol to young, healthy volunteers: effects on biochemical, morphological and neurophysiological parameters. <i>Acta Med Scand Suppl.</i> 1973;552:1-44.
Brien	Belfrage P, Berg B, Hägerstrand I, Nilsson-Ehle P, Tornqvist H, Wiebe T. Alterations of lipid metabolism in healthy volunteers during long-term ethanol intake. <i>Eur J Clin Invest.</i> 1977 Apr;7(2):127-31.
Brien	Bertièrè MC, Betoulle D, Apfelbaum M, Girard-Globa A. Time-course, magnitude and nature of the changes induced in HDL by moderate alcohol intake in young non-drinking males. <i>Atherosclerosis.</i> 1986 Jul;61(1):7-14.
Brien	Beulens JW, de Zoete EC, Kok FJ, Schaafsma G, Hendriks HF. Effect of moderate alcohol consumption on adipokines and insulin sensitivity in lean and overweight men: a diet intervention study. <i>Eur J Clin Nutr.</i> 2008 Sep;62(9):1098-105. Epub 2007 Jun 6.
Brien	Beulens JW, van Beers RM, Stolk RP, Schaafsma G, Hendriks HF. The effect of moderate alcohol consumption on fat distribution and adipocytokines. <i>Obesity (Silver Spring).</i> 2006 Jan;14(1):60-6.
Brien	Beulens JW, van den Berg R, Kok FJ, Helander A, Vermunt SH, Hendriks HF. Moderate alcohol consumption and lipoprotein-associated phospholipase A2 activity. <i>Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease.</i> 2008; 18:539-544.
Brien	Beulens JW, van Loon LJ, Kok FJ, Pelsers M, Bobbert T, Spranger J, Helander A, Hendriks HF. The effect of moderate alcohol consumption on adiponectin oligomers and muscle oxidative capacity: a human intervention study. <i>Diabetologia.</i> 2007 Jul;50(7):1388-92.
Brien	Burr ML, Fehily AM, Butland BK, Bolton CH, Eastham RD. Alcohol and high-density-lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. <i>Br J Nutr.</i> 1986 Jul;56(1):81-6.
Brien	Cartron E, Fouret G, Carbonneau MA, Lauret C, Michel F, Monnier L, Descomps B, Léger CL. Red-wine beneficial long-term effect on lipids but not on antioxidant characteristics in plasma in a study comparing three types of wine--description of

- two O-methylated derivatives of gallic acid in humans. *Free Radical Research*; 37(9) (Sept. 2003): 1021–1035
- Brien Clevidence BA, Reichman ME, Judd JT, Muesing RA, Schatzkin A, Schaefer EJ, Li Z, Jenner J, Brown CC, Sunkin M, et al. Effects of alcohol consumption on lipoproteins of premenopausal women. A controlled diet study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995 Feb;15(2):179-84.
- Brien Contaldo F, D'Arrigo E, Carandente V, Cortese C, Coltorti A, Mancini M, Taskinen MR, Nikkilä EA. Short-term effects of moderate alcohol consumption on lipid metabolism and energy balance in normal men. *Metabolism.* 1989 Feb;38(2):166-71.
- Brien Cousigou p, 1984. High density lipoproteine cholesterol and apoprotein A1 in healthy volunteers during long-term moderate alcohol intake. *Ann. Nutr. Metab.* 1984. 28:377-384.
- Brien Crouse JR, Grundy SM. Effects of alcohol on plasma lipoproteins and cholesterol and triglyceride metabolism in man. *J Lipid Res.* 1984 May;25(5):486-96.
- Brien Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, Brown ED, Campbell WS, Taylor PR. Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;15;287(19):2559-62.
- Brien De Oliveira E, Silva, MD; David Foster, PhD; Monnie McGee Harper, PhD; Cynthia E. Seidman, MS, RD; Jonathan D. Smith, PhD; Jan L. Breslow, MD; Eliot A. Brinton, MD. Alcohol Consumption Raises HDL Cholesterol Levels by Increasing the Transport Rate of Apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation* 2000; 102: 2347-52
- Brien Djurovic S, Berge KE, Birkenes B, Braaten Ø and Retterstøl L. The effect of red wine on plasma leptin levels and vasoactive factors from adipose tissue: A randomized crossover trial. *Alcohol Alcohol.* 2007 Nov-Dec;42(6):525-8. Epub 2007 Aug 1
- Brien Estruch R, Sacanella E, Badia E, Antúnez E, Nicolás JM, Fernández-Solá J, Rotilio D, de Gaetano G, Rubin E, Urbano-Márquez A. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. *Effects of wine on inflammatory markers. Atherosclerosis.* 2004 Jul;175(1):117-23.
- Brien Fraser GE, Anderson JT, Foster N, Goldberg R, Jacobs D, Blackburn H. The effect of alcohol on serum high density lipoprotein (HDL). A controlled experiment. *Atherosclerosis.* 1983 Mar;46(3):275-86.
- Brien Frimpong NA, Lapp JA. Effects of moderate alcohol intake in fixed or variable amounts on concentration of serum lipids and liver enzymes in healthy young men. *Am J Clin Nutr.* 1989 Nov;50(5):987-91.
- Brien Glueck CJ, Hogg E, Allen C, Gartside PS. Effects of alcohol ingestion on lipids and lipoproteins in normal men: isocaloric metabolic studies. *Am J Clin Nutr.* 1980 Nov;33(11):2287-93.
- Brien Goldberg DM, Garovic-Kocic V, Diamandis EP, Pace-Asciak CR. Wine: does the colour count? *Clin Chim Acta.* 1996 Mar 15;246(1-2):183-93.
- Brien Gottrand, Beghin, Duhal, Lacroix, Bonte, Fruchart³, Luc. Moderate red wine consumption in healthy volunteers reduced plasma clearance of apolipoprotein AII. *European Journal of Clinical Investigation* [1999, 29(5):387-394]
- Brien Hagiage M, Marti C, Rigaud D, Senault C, Fumeron F, Apfelbaum M, Girard-Globa A. Effect of a moderate alcohol intake on the lipoproteins of normotriglyceridemic obese subjects compared with normoponderal controls. *Metabolism.* 1992 Aug;41(8):856-61.
- Brien Hansen AS, Marckmann P, Dragsted LO, Finné Nielsen IL, Nielsen SE, Grønbaek M. Effect of red wine and red grape extract on blood lipids, haemostatic factors, and other risk factors for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr.* 2005 Mar;59(3):449-55.
- Brien Hartung GH. Effect of alcohol intake and exercise on plasma high-density lipoprotein cholesterol subfractions and apolipoprotein AI in women. *The American journal of cardiology* 58.1 (1986): 148-151.

- Brien Hartung GH, Foreyt JP, Mitchell RE, Mitchell JG, Reeves RS, Gotto AM Jr. Effect of alcohol intake on high-density lipoprotein cholesterol levels in runners and inactive men. *JAMA*. 1983 Feb 11;249(6):747-50.
- Brien Hartung GH, Foreyt JP, Reeves RS, Krock LP, Patsch W, Patsch JR, Gotto AM Jr. Effect of alcohol dose on plasma lipoprotein subfractions and lipolytic enzyme activity in active and inactive men. *Metabolism*. 1990 Jan;39(1):81-6.
- Brien Imhof, I Plamper, S Maier, G Trischler... Effect of Drinking on Adiponectin in Healthy Men and Women A randomized intervention study of water, ethanol, red wine, and beer with or without alcohol *Diabetes care* 2009; 32:1101-3.
- Brien Jensen T, Retterstøl LJ, Sandset PM, Godal HC, Skjønberg OH A daily glass of red wine induces a prolonged reduction in plasma viscosity: a randomized controlled trial.. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006 Sep;17(6):471-6.
- Brien Karlsen A, Retterstøl L, Laake P, Kjølrsrud-Bøhn S, Sandvik L, Blomhoff R. Effects of a daily intake of one glass of red wine on biomarkers of antioxidant status, oxidative stress and inflammation in healthy adults. *Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* (2007) 2, e127–e133.
- Brien Joosten MM, Beulens JWJ, Kersten S, and Hendriks HFJ. Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomised, crossover trial. *Diabetologia*. 2008 August; 51(8): 1375–1381.
- Brien Malmendier CL, Delcroix C. Effect of alcohol intake on high and low density lipoprotein metabolism in healthy volunteers. *Clin Chim Acta*. 1985 Nov 15;152(3):281-8.
- Brien McConnell MV, Vavouranakis I, Wu LL, Vaughan DE, Ridker PM. Effects of a single, daily alcoholic beverage on lipid and hemostatic markers of cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 1997 Nov 1;80(9):1226-8.
- Brien Mezzano D, Leighton F, MartõÁnez C, Marshall G, Cuevas A, Castillo O, Panes O, MunÃoz B, PeÃrez DD, MizoÃn C, Rozowski J, San Martõn A and Pereira J. Complementary effects of Mediterranean diet and moderate red wine intake on haemostatic cardiovascular risk factors. *European Journal of Clinical Nutrition* (2001) 55, 444±451.
- Brien Mezzano D, Leighton F, Strobel P, Martõnez C, Marshall G, Cuevas A, Castillo O, Panes O, MuÃoz B, Rozowski J and Pereira J. Mediterranean diet, but not red wine, is associated with beneficial changes in primary haemostasis. *European Journal of Clinical Nutrition* (2003) 57, 439–446.
- Brien Naissides M, Mamo JC, James AP, Pal S. The effect of chronic consumption of red wine on cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. *Atherosclerosis*. 2006. Apr;185(2):438-45. Epub 2005 Aug 10.
- Brien Nishiwaki M, Ishikawa T, Ito T, Shige H, Tomiyasu K, Nakajima K, Kondo K, Hashimoto H, Saitoh K, Manabe M, et al. Effects of alcohol on lipoprotein lipase, hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin: cholesterol acyltransferase in high-density lipoprotein cholesterol elevation. *Atherosclerosis*. 1994 Nov;111(1):99-109.
- Brien Pace-Asciak CR, Rounova O, Hahn SE, Diamandis EP, Goldberg DM. Wines and grape juices as modulators of platelet aggregation in healthy human subjects. *Clin Chim Acta*. 1996 Mar 15;246(1-2):163-82.
- Brien Pikaar NA, Wedel M, van der Beek EJ, van Dokkum W, Kempen HJ, Kluff C, Ockhuizen T, Hermus RJ. Effects of moderate alcohol consumption on platelet aggregation, fibrinolysis, and blood lipids. *Metabolism*. 1987 Jun;36(6):538-43.
- Brien Retterstol L, Berge KE, Braaten Ø, Eikvar L, Pedersen TR, Sandvik L. A daily glass of red wine: does it affect markers of inflammation? *Alcohol Alcohol*. 2005;40(2):102-5.
- Brien Romeo J, Wårnberg J, Dõaz LE, GonzÃlez-Gross M, Marcos A. Effects of moderate beer consumption on first-line immunity of healthy adults. *J Physiol Biochem*. 2007 Jun;63(2): 153-9.
- Brien Romeo J, Wårnberg J, Nova E, Dõaz LE, GonzÃlez-Gross M, Marcos A. Changes in the immune system after moderate beer consumption. *Ann Nutr Metab*. 2007;51(4):359-66.

- Brien Roth MJ, Baer DJ, Albert PS, Castonguay TW, Dorgan JF, Dawsey SM, Brown ED, Hartman TJ, Campbell WS, Giffen CA, Judd JT, Taylor PR. Relationship between serum leptin levels and alcohol consumption in a controlled feeding and alcohol ingestion study. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Nov 19;95(22):1722-5.
- Brien Schneider J, Liesenfeld A, Mordasini R, Schubotz R, Zöfel P, Kubel F, Vandr -Plozzitzka C, Kaffarnik H. Lipoprotein fractions, lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase during short-term and long-term uptake of ethanol in healthy subjects. *Atherosclerosis.* 1985 Nov;57(2-3):281-91.
- Brien Senault C, Betoulle D, Luc G, Hauw P, Rigaud D, Fumeron F. Beneficial effects of a moderate consumption of red wine on cellular cholesterol efflux in young men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2000 Apr;10(2):63-9.
- Brien Sharpe PC, McGrath LT, McClean E, Young IS, Archbold GP. Effect of red wine consumption on lipoprotein (a) and other risk factors for atherosclerosis. *QJM.* 1995;88(2):101-8.
- Brien Sierksma A, Patel H, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Heine RJ, Grobbee DE, Kluff C, Hendriks HF. Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2004 Jan;27(1):184-9.
- Brien Sierksma A, van der Gaag MS, Kluff C, Hendriks HF. Effect of moderate alcohol consumption on fibrinogen levels in healthy volunteers is discordant with effects on C-reactive protein. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;936:630-3.
- Brien Sierksma A, van der Gaag MS, Kluff C, Hendriks HF. Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels; a randomized, diet-controlled intervention study. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1130-6.
- Brien Sierksma A, van der Gaag MS, van Tol A, James RW, Hendriks HF. Kinetics of HDL cholesterol and paraoxonase activity in moderate alcohol consumers. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002 Sep;26(9):1430-5.
- Brien Sierksma A, Vermunt SH, Lankhuizen IM, van der Gaag MS, Scheek LM, Grobbee DE, van Tol A, Hendriks HF. Effect of moderate alcohol consumption on parameters of reverse cholesterol transport in postmenopausal women. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004 Apr;28(4):662-6.
- Brien Suzukawa M, Ishikawa T, Yoshida H, Hosoi K, Nishio E, Yamashita T, Nakamura H, Hashizume N, Suzuki K. Effects of alcohol consumption on antioxidant content and susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification. *J Am Coll Nutr.* 1994 Jun;13(3):237-42.
- Brien Thornton J, Symes C, Heaton K. Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol. *Lancet.* 1983 Oct 8;2(8354):819-22
- Brien Tsang C, Higgins S, Duthie GG, Duthie SJ, Howie M, Mullen W, Lean ME, Crozier A. The influence of moderate red wine consumption on antioxidant status and indices of oxidative stress associated with CHD in healthy volunteers. *Br J Nutr.* 2005 Feb;93(2):233-40.
- Brien van der Gaag MS, van Tol A, Scheek LM, James RW, Urgert R, Schaafsma G, Hendriks HF. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet-controlled, randomised intervention study in middle-aged men. *Atherosclerosis.* 1999 Dec;147(2):405-10.
- Brien van der Gaag MS, van Tol A, Vermunt SH, Scheek LM, Schaafsma G, Hendriks HF. Alcohol consumption stimulates early steps in reverse cholesterol transport. *J Lipid Res.* 2001 Dec;42(12):2077-83.
- Brien van Golde PM, Hart HCh, Kraaijenhagen RJ, Bouma BN, van de Wiel A. Regular alcohol intake and fibrinolysis. *Neth J Med.* 2002 Aug;60(7):285-8.
- Brien Vázquez-Agell M, Sacanella E, Tobias E, Monagas M, Ant nez E, Zamora-Ros R, Andr s-Lacueva C, Lamuela-Ravent s RM, Fernández-Sol  J, Nicolás JM, Estruch R. Inflammatory markers of atherosclerosis are decreased after moderate consumption of cava (sparkling wine) in men with low cardiovascular risk. *J Nutr.* 2007 Oct;137(10):2279-84.
- Brien Välimäki M, Laitinen K, Ylikahri R, Ehnholm C, Jauhiainen M, Bard JM, Fruchart JC, Taskinen MR. The effect of moderate alcohol intake on serum apolipoprotein A-I-containing lipoproteins and lipoprotein (a). *Metabolism.* 1991 Nov;40(11):1168-72.

- Brien Välimäki M, Taskinen MR, Ylikahri R, Roine R, Kuusi T, Nikkilä EA. Comparison of the effects of two different doses of alcohol on serum lipoproteins, HDL-subfractions and apolipoproteins A-I and A-II: a controlled study. *Eur J Clin Invest.* 1988;18(5):472-80.
- Brien Watzl B, Bub A, Pretzer G, Roser S, Barth SW, Rechkemmer G. Daily moderate amounts of red wine or alcohol have no effect on the immune system of healthy men. *Eur J Clin Nutr.* 2004 Jan;58(1):40-5.
- Corrao Blackwelder WC, Yano K, Rhoads GG, Kagan A, Gordon T, Palesch Y. Alcohol and mortality: the Honolulu Heart Study. *Am J Med.* 1980 Feb;68(2):164-9.
- Corrao Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, ex-drinkers and nondrinkers. *Am J Cardiol.* 1990 Nov 15;66(17):1237-42.
- Corrao Dyer AR, Stamler J, Oglesby Paul, Lepper M, Shekelle RB, McKean H, Garside D. Alcohol consumption and 17-year mortality in the Chicago Western Electric Company study. *Preventive Medicine.* Volume 9, Issue 1, January 1980, Pages 78–90.
- Corrao Kagan A, Yano K, Rhoads GG, McGee DL. Alcohol and cardiovascular disease: the Hawaiian experience. *Circulation.* 1981 Sep;64(3 Pt 2):III 27-31.
- Corrao Gordon T, Kannel WB. Drinking habits and cardiovascular disease: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1983 Apr;105(4):667-73.
- Corrao Kittner SJ, Garcia-Palmieri MR, Costas R Jr, Cruz-Vidal M, Abbott RD, Havlik RJ. Alcohol and coronary heart disease in Puerto Rico. *Am J Epidemiol.* 1983 May;117(5):538-50.
- Corrao Colditz GA, Branch LG, Lipnick RJ, Willett WC, Rosner B, Posner B, Hennekens CH. Moderate alcohol and decreased cardiovascular mortality in an elderly cohort. *Am Heart J.* 1985 Apr;109(4):886-9.
- Corrao Kaufman DW, Rosenberg L, Helmrich SP, Shapiro S. Alcoholic beverages and myocardial infarction in young men. *Am J Epidemiol.* 1985 Apr;121(4):548-54.
- Corrao Gordon T, Doyle JT. Drinking and coronary heart disease: the Albany Study. *American Heart Journal* [1985, 110(2):331-334]
- Corrao Friedman LA, Kimball AW. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol.* 1986 Sep;124(3):481-9.
- Corrao Kono S, Ikeda M, Tokudome S, Nishizumi M, Kuratsune M. Alcohol and mortality: a cohort study of male Japanese physicians. *Int J Epidemiol.* 1986 Dec;15(4):527-32.
- Corrao Scragg R, Stewart A, Jackson R, Beaglehole R. Alcohol and exercise in myocardial infarction and sudden coronary death in men and women. *Am J Epidemiol.* 1987;126(1):77-85.
- Corrao Suhonen O, Aromaa A, Reunanen A, Knekt P. Alcohol consumption and sudden coronary death in middle-aged Finnish men. *Acta Med Scand.* 1987;221(4):335-41.
- Corrao Garfinkel L, Boffetta P, Stellman SD. Alcohol and breast cancer: a cohort study. *Prev Med.* 1988 Nov;17(6):686-93.
- Corrao Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med.* 1988 Aug 4;319(5):267-73.
- Corrao Boffetta P, Garfinkel L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. *Epidemiology.* 1990 Sep;1(5):342-8.
- Corrao Miller GJ, Beckles GL, Maude GH, Carson DC. Alcohol consumption: protection against coronary heart disease and risks to health. *Int J Epidemiol.* 1990 Dec;19(4):923-30.
- Corrao Kono S, Handa K, Kawano T, Hiroki T, Ishihara Y, Arakawa K. Alcohol intake and nonfatal acute myocardial infarction in Japan. *Am J Cardiol.* 1991 Oct 15;68(10):1011-4.
- Corrao Lazarus NB, Kaplan GA, Cohen RD, Leu DJ. Change in alcohol consumption and risk of death from all causes and from ischaemic heart disease. *BMJ.* 1991 7;303(6802):553-6.
- Corrao de Labry LO, Glynn RJ, Levenson MR, Hermos JA, LoCastro JS, Vokonas PS.

- Alcohol consumption and mortality in an American male population: recovering the U-shaped curve--findings from the normative Aging Study. *J Stud Alcohol*. 1992 Jan;53(1):25-32.
- Corrao Farchi G, Fidanza F, Mariotti S, Menotti A. Alcohol and mortality in the Italian rural cohorts of the Seven Countries Study. *Int J Epidemiol*. 1992 Feb;21(1):74-81.
- Corrao Jackson R, Scragg R, Beaglehole R. Does recent alcohol consumption reduce the risk of acute myocardial infarction and coronary death in regular drinkers? *Am J Epidemiol*. 1992 Oct 1;136(7):819-24.
- Corrao Kalandidi A, Tzonou A, Toupadaki N, Lan SJ, Koutis C, Drogari P, Notara V, Hsieh CC, Toutouzas P, Trichopoulos D. A case-control study of coronary heart disease in Athens, Greece. *Int J Epidemiol*. 1992 Dec;21(6):1074-80.
- Corrao Suh I, Shaten BJ, Cutler JA, Kuller LH. Alcohol use and mortality from coronary heart disease: the role of high-density lipoprotein cholesterol. *Ann Intern Med*. 1992. 1;116(11):881-7.
- Corrao Wannamethee G, Shaper AG. Alcohol and sudden cardiac death. *Br Heart J*. 1992 Nov;68(5):443-8.
- Corrao Bianchi C, Negri E, La Vecchia C, Franceschi S. Alcohol consumption and the risk of acute myocardial infarction in women. *J Epidemiol Community Health*. 1993 Aug;47(4):308-11.
- Corrao Cullen KJ, Knuiman MW, Ward NJ. Alcohol and mortality in Busselton, Western Australia. *Am J Epidemiol*. 1993 Jan 15;137(2):242-8.
- Corrao Garg R, Wagener DK, Madans JH. Alcohol consumption and risk of ischemic heart disease in women. *Arch Intern Med*. 1993 May 24;153(10):1211-6.
- Corrao Hein HO, Sørensen H, Suadicani P, Gyntelberg F. Alcohol consumption, Lewis phenotypes, and risk of ischaemic heart disease. *Lancet*. 1993 Feb 13;341(8842):392-6.
- Corrao Prineas RJ, Folsom AR, Kaye SA. Central adiposity and increased risk of coronary artery disease mortality in older women. *Ann Epidemiol*. 1993 Jan;3(1):35-41.
- Corrao Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 1994 Oct 8;309(6959):911-8.
- Corrao Goldberg RJ, Burchfiel CM, Reed DM, Wergowske G, Chiu D. A prospective study of the health effects of alcohol consumption in middle-aged and elderly men. The Honolulu Heart Program. *Circulation*. 1994 Feb;89(2):651-9.
- Corrao Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, Giovannucci EL, Manson JE, Kawachi I, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Rosner B. Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995 May 11;332(19):1245-50.
- Corrao Iso H, Kitamura A, Shimamoto T, Sankai T, Naito Y, Sato S, Kiyama M, Iida M, Komachi Y. Alcohol intake and the risk of cardiovascular disease in middle-aged Japanese men. *Stroke*. 1995 May;26(5):767-73.
- Corrao Serdula MK, Koong SL, Williamson DF, Anda RF, Madans JH, Kleinman JC, Byers T. Alcohol intake and subsequent mortality: findings from the NHANES I Follow-up Study. *J Stud Alcohol*. 1995 Mar;56(2):233-9.
- Corrao Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Glynn RJ, Grodstein F, Gaziano JM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Moderate alcohol consumption and risk for angina pectoris or myocardial infarction in U.S. male physicians. *Ann Intern Med*. 1997 Mar 1;126(5):372-5.
- Corrao Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Glynn RJ, Gaziano JM, Manson JE, Goldhaber SZ, Hennekens CH. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease in US male physicians. *Circulation*. 1997 Feb 4;95(3):577-80.
- Corrao Keil U, Chambless LE, Döring A, Filipiak B, Stieber J. The relation of alcohol intake to coronary heart disease and all-cause mortality in a beer-drinking population. *Epidemiology*. 1997 Mar;8(2):150-6.
- Corrao McElduff P, Dobson AJ. How much alcohol and how often? Population based case-control study of alcohol consumption and risk of a major coronary event. *BMJ*. 1997 Apr 19;314(7088):1159-64.

- Corrao Rehm JT, Bondy SJ, Sempos CT, Vuong CV. Alcohol consumption and coronary heart disease morbidity and mortality. *Am J Epidemiol.* 1997 Sep 15;146(6):495-501.
- Corrao Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW Jr, Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *Engl J Med.* 1997 Dec 11;337(24):1705-14.
- Corrao Wannamethee SG, Shaper AG. Lifelong teetotallers, ex-drinkers and drinkers: mortality and the incidence of major coronary heart disease events in middle-aged British men. *Int J Epidemiol.* 1997 Jun;26(3):523-31.
- Corrao Yuan JM, Ross RK, Gao YT, Henderson BE, Yu MC. Follow up study of moderate alcohol intake and mortality among middle aged men in Shanghai, China. *BMJ.* 1997 Jan 4;314(7073):18-23.
- Corrao Kitamura A, Iso H, Sankai T, Naito Y, Sato S, Kiyama M, Okamura T, Nakagawa Y, Iida M, Shimamoto T, Komachi Y. Alcohol intake and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Am J Epidemiol.* 1998 Jan 1;147(1):59-65.
- Corrao Renaud SC, Guéguen R, Schenker J, d'Houtaud A. Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. *Epidemiology.* 1998 Mar;9(2):184-8.
- Corrao Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol and mortality. *Ann Intern Med.* 1992 Oct 15;117(8):646-54.
- Corrao Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Relations of alcoholic beverage use to subsequent coronary artery disease hospitalization. *Am J Cardiol.* 1986 Oct 1;58(9):710-4.
- Corrao Klatsky AL, Friedman GD, Siegelau AB. Alcohol and mortality. A ten-year Kaiser-Permanente experience. *Ann Intern Med.* 1981 Aug;95(2):139-45.
- Corrao Klatsky AL, Friedman GD, Siegelau AB. Alcohol consumption before myocardial infarction. Results from the Kaiser-Permanente epidemiologic study of myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 1974 Sep;81(3):294-301.
- Corrao Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, Stampfer MJ. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet.* 1991 Aug 24;338(8765):464-8.
- Corrao Yano K, Rhoads GG, Kagan A. Coffee, alcohol and risk of coronary heart disease among Japanese men living in Hawaii. *N Engl J Med.* 1977 Aug 25;297(8):405-9.
- Guiraud Brathen G, Brodtkorb E, Sand T, Helde G, Bovim G. Weekday distribution of alcohol consumption in Norway: influence on the occurrence of epileptic seizures and stroke? *Eur J Neurol.* 2000; 7: 413-421
- Guiraud Gill JS, Zezulka AV, Shipley MJ, Gill SK, Beevers DG. Stroke and alcohol consumption. *N Engl J Med.* 1986; 315: 1041-1046
- Guiraud Gorelick PB, Rodin MB, Langenberg P, Hier DB, Costigan J, Gomez I, Spontak S. Is acute alcohol ingestion a risk factor for ischemic stroke? Results of a controlled study in middle-aged and elderly stroke patients at three urban medical centers. *Stroke.* 1987; 18: 359-364.
- Guiraud Haapaniemi H, Hillbom M, Juvela S. Lifestyle-associated risk factors for acute brain infarction among persons of working age. *Stroke.* 1997; 28: 26-30.
- Guir-aud Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke.* 1999; 30: 2307-2312.
- Guiraud Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson CS, Stewart-Wynne EG. The role of lifestyle factors in the etiology of stroke. A population-based case-control study in Perth, Western Australia. *Stroke.* 1994; 25: 51-59.
- Guiraud Malarcher AM, Giles WH, Croft JB, Wozniak MA, Wityk RJ, Stolley PD, Stern BJ, Sloan MA. Alcohol intake, type of beverage, and the risk of cerebral infarction in young women. *Stroke.* 2001;32:77-83.
- Guiraud Marini C, Carolei A, Roberts RS, Prencipe M, Gandolfo C, Inzitari D, Landi G, De Zanche L, Scoditti U, Fieschi C. Focal cerebral ischemia in young adults: a collaborative case-control study. The National Research Council Study Group. *Neuroepidemiology.* 1993; 12: 70-81
- Guiraud Syrjanen J, Valtonen VV, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients. *BMJ (Clin Res Ed).* 1988; 296: 1156-1160.

- Guiraud You RX, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Thrift AG, Donnan GA. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke*. 1997; 28: 1913–1918.
- Samokh-valov Conen D, Tedrow UB, Cook NR, Moorthy MV, Buring JE, Albert CM. Alcohol consumption and risk of incident atrial fibrillation in Women. *JAMA*. 2008;300:2489–2496
- Samokh-valov Djoussé L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG, Massaro JM, D'Agostino RB, Wolf PA, Ellison RC. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol*. 2004 Mar 15;93(6):710-3.
- Samokh-valov Koskinen P, Kupari M, Leinonen H, Luomanmäki K. Alcohol and new onset atrial fibrillation: a case-control study for a current series. *Br Heart J*. 1987;57:468–473
- Samokh-valov Mukamal KJ, Psaty BM, Rautaharju PM, Furberg CD, Kuller LH, Mittelman MA, Gottdiener JS, Siscovick DS. Alcohol consumption and risk and prognosis of atrial fibrillation among older adults: the Cardiovascular Health Study. *American Heart Journal*. 2007.153(2):260-66.
- Samokh-valov Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Grønbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12):1736-42. Epub 2005 Sep 12.
- Samokh-valov Ruigómez A, Johansson S, Wallander MA, Rodriguez LA. Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:358–363.
- Ronksley Albert CM, Manson JE, Cook NR, Ajani UA, Gaziano JM, Hennekens CH. Moderate alcohol consumption and the risk of sudden cardiac death among US male physicians. *Circulation* 1999;100:944-50.
- Ronksley Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen CS, Duan X, et al. Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. *Ann Neurol* 2007;62:569-78.
Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, Chen J, Wu X, Chen CS, et al. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease among Chinese men. *Int J Cardiol* 2009;135:78-85.
- Ronksley Berberian KM, van Duijn CM, Hoes AW, Valkenburg HA, Hofman A. Alcohol and mortality. Results from the EPOZ (Epidemiologic Study of Cardiovascular Risk Indicators) follow-up study. *Eur J Epidemiol* 1994;10:587-93.
- Ronksley Berger K, Ajani UA, Kase CS, Gaziano JM, Buring JE, Glynn RJ, et al. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of stroke among US male physicians. *N Engl J Med* 1999;341:1557-64.
- Ronksley Blackwelder WC, Yano K, Rhoads GG, Kagan A, Gordon T, Palesch Y. Alcohol and mortality: the Honolulu Heart Study. *Am J Med*. 1980 Feb;68(2):164-9.
- Ronksley Boffetta P, Garfinkel L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. *Epidemiology*. 1990 Sep;1(5):342-8.
- Ronksley Burke V, Lee AH, Hunter E, Spargo R, Smith R, Beilin LJ, et al. Alcohol intake and incidence of coronary disease in Australian aborigines. *Alcohol* 2007;42:119-24.
- Ronksley Camargo CA Jr, Hennekens CH, Gaziano JM, Glynn RJ, Manson JE, Stampfer MJ,. Prospective study of moderate alcohol consumption and mortality in US male physicians. *Arch Intern Med* 1997;157:79-85.
- Ronksley Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D, Logroscino G, Manson JE, Rimm EB. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation* 2008;118:947-54.
- Ronksley Colditz GA, Branch LG, Lipnick RJ, Willett WC, Rosner B, Posner B, Hennekens CH.
Moderate alcohol and decreased cardiovascular mortality in an elderly cohort. *Am Heart J*. 1985 Apr;109(4):886-9.
- Ronksley Cullen KJ, Knuiaman MW, Ward NJ. Alcohol and mortality in Busselton, Western Australia. *Am J Epidemiol*. 1993 Jan 15;137(2):242-8.
- Ronksley Deev A, Shestov D, Abernathy J, Kapustina A, Muhina N, Irving S. Association of alcohol consumption to morality in middle-aged US and Russian men and women. *Ann Epidemiol* 1998;8:147-53.
- Ronksley Diem P, Deplazes M, Fajfr R, Bearth A, Muller B, Christ ER, et al. Effects of alcohol consumption on mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;46:1581-5.

- Ronksley Djousse L, Lee IM, Buring JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and risk of cardiovascular disease and death in women: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2009;120:237-44.
- Ronksley Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Mortality in relation to consumption of alcohol: a prospective study among male British doctors. *Int J Epidemiol* 2005;34:199-204.
- Ronksley Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Alcohol and hemorrhagic stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1986;255:2311-4.
- Ronksley Ebbert JO, Janney CA, Sellers TA, Folsom AR, Cerhan JR. The association of alcohol consumption with coronary heart disease mortality and cancer incidence varies by smoking history. *J Gen Intern Med* 2005;20:14-20.
- Ronksley Ebrahim S, Lawlor DA, Shlomo YB, Timpson N, Harbord R, Christensen M, et al. Alcohol dehydrogenase type 1C (ADH1C) variants, alcohol consumption traits, HDL-cholesterol and risk of coronary heart disease in women and men: British Women's Heart and Health Study and Caerphilly cohorts. *Atherosclerosis* 2008;196:871-8.
- Ronksley Friedman LA, Kimball AW. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol.* 1986 Sep;124(3):481-9.
- Ronksley Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, Giovannucci EL, Manson JE, Kawachi I, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Rosner B. Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med.* 1995 May 11;332(19):1245-50.
- Ronksley Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, Giovannucci EL, Manson JE, Kawachi I, et al. Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;332:1245-50.
- Ronksley Garfinkel L, Boffetta P, Stellman SD. Alcohol and breast cancer: a cohort study. *Prev Med.* 1988 Nov;17(6):686-93.
- Ronksley Garg R, Wagener DK, Madans JH. Alcohol consumption and risk of ischemic heart disease in women. *Arch Intern Med.* 1993 May 24;153(10):1211-6.
- Ronksley Gaziano JM, Gaziano TA, Glynn RJ, Sesso HD, Ajani UA, Stampfer MJ, et al. Light-to-moderate alcohol consumption and mortality in the Physicians' Health Study enrollment cohort. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:96-105.
- Ronksley Goldberg RJ, Burchfiel CM, Reed DM, Wergowske G, Chiu D. A prospective study of the health effects of alcohol consumption in middle-aged and elderly men. The Honolulu Heart Program. *Circulation.* 1994 Feb;89(2):651-9.
- Ronksley Gordon T, Doyle JT. Drinking and coronary heart disease: the Albany Study. *American Heart Journal* [1985, 110(2):331-334] .
- Ronksley Gordon T, Kannel WB. Drinking habits and cardiovascular disease: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1983 Apr;105(4):667-73.
- Ronksley Gronbaek M, Deis A, Sorensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ* 1995;310:1165-9.
- Ronksley Gun RT, Pratt N, Ryan P, Gordon I, Roder D. Tobacco and alcohol related mortality in men: estimates from the Australian cohort of petroleum industry workers. *Aust N Z J Public Health* 2006;30:318-24.
- Ronksley Hammar N, Romelsjo A, Alfredsson L. Alcohol consumption, drinking pattern and acute myocardial infarction. A case referent study based on the Swedish Twin Register. *J Intern Med* 1997;241:125-31.
- Ronksley Harriss LR, English DR, Hopper JL, Powles J, Simpson JA, O'Dea K, et al. Alcohol consumption and cardiovascular mortality accounting for possible misclassification of intake: 11-year follow-up of the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Addiction* 2007;102: 1574-85.
- Ronksley Hart CL, Smith GD. Alcohol consumption and mortality and hospital admissions in men from the Midspan Collaborative cohort study. *Addiction* 2008;103:1979-86.
- Ronksley Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Alcohol consumption, serum low density lipoprotein cholesterol concentration, and risk of ischaemic heart disease: six year follow up in the Copenhagen male study. *BMJ* 1996;312:736-41.
- Ronksley Ikehara S, Iso H, Yamagishi K, Yamamoto S, Inoue M, Tsugane S, et al. Alcohol consumption, social support, and risk of stroke and coronary heart disease among Japanese men: the JPHC Study. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:1025-32.

- Ronksley Iso H, Kitamura A, Shimamoto T, Sankai T, Naito Y, Sato S, Kiyama M, Iida M, Komachi Y. Alcohol intake and the risk of cardiovascular disease in middle-aged Japanese men. *Stroke*. 1995 May;26(5):767-73.
- Ronksley Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Hankey GJ, Anderson CS. Predictors of death and vascular events in the elderly: the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2000;31:863-8.
- Ronksley Kitamura A, Iso H, Sankai T, Naito Y, Sato S, Kiyama M, Okamura T, Nakagawa Y, Iida M, Shimamoto T, Komachi Y. Alcohol intake and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Am J Epidemiol*. 1998 Jan 1;147(1):59-65.
- Ronksley Kittner SJ, Garcia-Palmieri MR, Costas R Jr, Cruz-Vidal M, Abbott RD, Havlik RJ. Alcohol and coronary heart disease in Puerto Rico. *Am J Epidemiol*. 1983;117(5):538-50.
- Ronksley Kivela SL, Nissinen A, Ketola A, Punsar S, Puska P, Karvonen M. Alcohol consumption and mortality in aging or aged Finnish men. *J Clin Epidemiol* 1989;42:61-8.
- Ronksley Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD, Sidney S. Alcohol drinking and risk of hemorrhagic stroke. *Neuroepidemiology* 2002;21:115-22.
- Ronksley Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, ex-drinkers and nondrinkers. *Am J Cardiol*. 1990 Nov 15;66(17):1237-42.
- Ronksley Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Red wine, white wine, liquor, beer, and risk for coronary artery disease hospitalization. *Am J Cardiol* 1997;80:416-20.
- Ronksley Knoop KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004;292:1433-9.
- Ronksley Kono S, Ikeda M, Tokudome S, Nishizumi M, Kuratsune M. Alcohol and mortality: a cohort study of male Japanese physicians. *Int J Epidemiol*. 1986 Dec;15(4):527-32.
- Ronksley Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Wakai K, Kawamura T, Iso H, et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly Japanese men and women. *Ann Epidemiol* 2005;15:590-7.
- Ronksley Leppala JM, Paunio M, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Taylor PR, et al. Alcohol consumption and stroke incidence in male smokers. *Circulation* 1999;100:1209-14.
- Ronksley Manttari M, Tenkanen L, Alikoski T, Manninen V. Alcohol and coronary heart disease: the roles of HDL-cholesterol and smoking. *J Intern Med* 1997;241:157-63.
- Ronksley Marques-Vidal P, Montaye M, Arveiler D, Evans A, Bingham A, Ruidavets JB, et al. Alcohol consumption and cardiovascular disease: differential effects in France and Northern Ireland. The PRIME study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:336-43.
- Ronksley Maskarinec G, Meng L, Kolonel LN. Alcohol intake, body weight, and mortality in a multiethnic prospective cohort. *Epidemiology* 1998;9:654-61.
- Ronksley Mukamal KJ, Chung H, Jenny NS, Kuller LH, Longstreth WT Jr, Mittleman MA, et al. Alcohol use and risk of ischemic stroke among older adults: the cardiovascular health study. *Stroke* 2005;36:1830-4.
- Ronksley Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2003;348:109-18.
- Ronksley Mukamal KJ, Chung H, Jenny NS, Kuller LH, Longstreth WT Jr, Mittleman MA, et al. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease in older adults: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:30-7.
- Ronksley Murray RP, Connett JE, Tyas SL, Bond R, Ekuma O, Silversides CK, et al. Alcohol volume, drinking pattern, and cardiovascular disease morbidity and mortality: is there a U-shaped function? *Am J Epidemiol* 2002;155:242-8.
- Ronksley Murray RP, Connett JE, Makela P, Rehm J. Difficulty in demonstrating a risk from drinking pattern in fourteen years of coronary heart disease morbidity and mortality: the Lung Health Study. *Addict Behav* 2005;30:875-87.

- Ronksley Pedersen JO, Heitmann BL, Schnohr P, Gronbaek M. The combined influence of leisure-time physical activity and weekly alcohol intake on fatal ischaemic heart disease and all-cause mortality. *Eur Heart J* 2008;29:204-12.
- Ronksley Rehm JT, Bondy SJ, Sempos CT, Vuong CV. Alcohol consumption and coronary heart disease morbidity and mortality. *Am J Epidemiol.* 1997 Sep 15;146(6):495-501.
- Ronksley 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.
- Ronksley Salonen JT, Puska P, Nissinen A. Intake of spirits and beer and risk of myocardial infarction and death—a longitudinal study in Eastern Finland. *J Chronic Dis* 1983;36:533-43.
- Ronksley Sankai T, Iso H, Shimamoto T, Kitamura A, Naito Y, Sato S, et al. Prospective study on alcohol intake and risk of subarachnoid hemorrhage among Japanese men and women. *Alcohol Clin Exp Res*, 2000;24:386-9.
- Ronksley Scherr PA, LaCroix AZ, Wallace RB, Berkman L, Curb JD, Cornoni-Huntley J, et al. Light to moderate alcohol consumption and mortality in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:651-7.
- Ronksley Suh I, Shaten BJ, Cutler JA, Kuller LH. Alcohol use and mortality from coronary heart disease: the role of high-density lipoprotein cholesterol. *Ann Intern Med.* 1992. 1;116(11):881-7.
- Ronksley Shaper AG, Phillips AN, Pocock SJ, Walker M. Alcohol and ischaemic heart disease in middle aged British men. *BMJ* 1987;294:733-7.
- Ronksley Simons LA, McCallum J, Friedlander Y, Simons J. Alcohol intake and survival in the elderly: a 77 month follow-up in the Dubbo study. *Aust N Z J Med* 1996;26:662-70.
- Ronksley Solomon CG, Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, Speizer FE, Rimm EB, et al. Moderate alcohol consumption and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2000;102:494-9.
- Ronksley Suhonen O, Aromaa A, Reunanen A, Knekt P. Alcohol consumption and sudden coronary death in middle-aged Finnish men. *Acta Med Scand.* 1987;221(4):335-41.
- Ronksley Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW Jr, Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *Engl J Med.* 1997 Dec 11;337(24):1705-14.
- Ronksley Tolstrup J, Jensen MK, Tjonneland A, Overvad K, Mukamal KJ, Gronbaek M. Prospective study of alcohol drinking patterns and coronary heart disease in women and men. *BMJ* 2006;332:1244-8.
- Ronksley Trevisan M, Schisterman E, Mennotti A, Farchi G, Conti S. Drinking pattern and mortality: the Italian Risk Factor and Life Expectancy pooling project. *Ann Epidemiol* 2001;11:312-9.
- Ronksley 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;29:2467-72.
- Ronksley Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE, Cruickshanks KJ. Alcohol intake and the risk of coronary heart disease mortality in persons with older-onset diabetes mellitus. *JAMA* 1999;282:239-46.
- Ronksley Waskiewicz A, Sygnowska E, Drygas W. Relationship between alcohol consumption and cardiovascular mortality—the Warsaw Pol-MONICA Project. *Kardiol Pol* 2004;60:552-62.
- Ronksley Yang T, Doherty TM, Wong ND, Detrano RC. Alcohol consumption, coronary calcium, and coronary heart disease events. *Am J Cardiol* 1999;84:802-6.
- Ronksley Wellmann J, Heidrich J, Berger K, Doring A, Heuschmann PU, Keil U. Changes in alcohol intake and risk of coronary heart disease and all cause mortality in the MONICA/KORA-Augsburg cohort 1987-97. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:48-55.
- Ronksley Wilkins K. Moderate alcohol consumption and heart disease. *Health Rep* 2002;14:9-24.
- Ronksley Woo J, Lau EM. Risk factors predisposing to stroke in an elderly Chinese population—a longitudinal study. *Neuroepidemiology* 1990;9:131-4.

- Ronksley Xu WH, Zhang XL, Gao YT, Xiang YB, Gao LF, Zheng W, et al. Joint effect of cigarette smoking and alcohol consumption on mortality. *Prev Med* 2007;45:313-9.
- Ronksley Yuan JM, Ross RK, Gao YT, Henderson BE, Yu MC. Follow up study of moderate alcohol intake and mortality among middle aged men in Shanghai, China. *BMJ*. 1997 Jan 4;314(7073):18-23.
- Ronksley Zhang LF, Zhao LC, Zhou BF, Yang J, Li Y, Wu YF. Alcohol consumption and incidence of ischemic stroke in male Chinese. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2004;25:954-7.

Tabell b Informasjon som er tilgjengelig (+), uklar (?) eller mangler (-) i de systematiske oversiktene. Dersom informasjonen er uklar eller mangler i SR: tilgjengelig (+), uklar (?) eller mangler (-) i primærstudier.

Systematisk oversikt (primærstudier)*	Informasjon om populasjon (alder, kjønn, nasjonalitet)	Informasjon om helsestatus før eksponering /utfall	Eventuell informasjon om kontrollgruppe eller referansegruppe	Type /mengde alkoholdrikk	Tid under risiko**	Informasjon om forvekslingsfaktorer
Brien 2011 (n=63)	SR: + (alder, kjønn) SR: - (nasjon)	SR: +	SR: "no alcohol consumption" Cross over design; n= 36 Before and after; n=24 Parallel arm RCT; n= 3	SR: + (type) + (mengde)	SR: +	SR: +
	PS: + (nasjon)					
Corrao 1999, 2000, 2004 (n=51)*	SR: - (alder, kjønn) SR: + (nasjon, i Corrao 2000)	SR: ? (i Corrao 2000: personer i 28/51 studier friske ved baseline)	SR: - Kohortstudier; n=43 Kasuskontroll; n= 8	SR: - (type) + (mengde ren alkohol)	SR: -	SR: - (i 2000/ 2004: i 28/51 studier var viktige forvekslingsfaktorer tatt hensyn til, men ikke spesifisert hvilke)
	PS: + (alder, kjønn)	PS: ?	PS: ?	PS: ?	PS: ?	PS: ?
Guiraud 2010 (n=10)*	SR: + (alder, kjønn) SR: + (nasjon)	SR: -	SR: - Kasuskontroll; n=10 betyr sannsynligvis personer uten hjerneslag	SR: + (type; notert at info ikke finnes i PS) SR: + (mengde ren alkohol)	SR: ? (kun angitt "akutt høyt alkoholforbruk")	SR: -
		PS: + (n=10)	PS: Personer uten hjerneslag		PS: ? (studiene hadde spørsmål om alkoholforbruk siste uke)	PS: + i 8 studier
Samokhvalov 2010 (n=6)	SR: + (kjønn) SR: - (alder) SR: + (nasjon)	SR: -	SR: ? ("non-drinkers") Kasuskontroll; n=1 Kohortstudier; n=5	SR: - (type) + (mengde ren alkohol)	SR: -	SR: ? (notert at "exclusion of confounding and alternative explanations)
	PS: + (alder, n=5)	PS: +(n=5) -(n=1)	PS: + (n=4) -(n=1)	PS: - type (n=4) / +type; n=1 + mengde ren alkohol; n=5	PS: + (n=2) ? (n=2) - (n=1)	PS: + (n=4) - (n=1)
Ronksley 2011 (n=84)	SR: + (alder, kjønn, nasjonalitet)	SR: + (inklusionskriterium at alle var friske ved studies-tart)	SR: + alle prospektive kohortstudier som inkluderte friske personer. Meta-analysene har både brukt "non-drinkers", livstids avholdende og tørrlagte alkoholikere som referansegruppe.	SR: ? (type) Meta-analyser skiller på type alkohol, men uklart hvilke primærstudier det gjelder. ? (mengde) Meta-analyser skiller på mengder alkohol, men uklart hvilke primærstudier som inngår i analysene.	SR: +	SR: + (alle primærstudier)

SR= systematisk review/oversikt; PS= primærstudie; *Kun resultater fra studier relevant for vår oversikt; **Informasjon om eksponeringstid for alkohol frem til utfall;