

Alkoholrelaterede helbredskonsekvenser

– en systematisk litteraturgennemgang af nyeste evidens

Tina Harmer Lassen
Maria Nivi Schmidt Petersen
Signe Skovgaard Hviid
Nicoline Jespersgaard
Peter Bjerregaard
Morten Klöcker Grønbæk
Janne S. Tolstrup
Ulrik Becker

Alkoholrelaterede helbredskonsekvenser

– en systematisk litteraturgennemgang af nyeste evidens

Tina Harmer Lassen
Maria Nivi Schmidt Petersen
Signe Skovgaard Hviid
Nicoline Jespersgaard
Peter Bjerregaard
Morten Klöcker Grønbæk
Janne S. Tolstrup
Ulrik Becker

Copyright © 2020
Statens Institut for Folkesundhed,
Syddansk Universitet

Intern review: Charlotte Riebeling Meilstrup

Uddrag, herunder figurer og tabeller, er
tilladt mod tydelig gengivelse.

Version: 2.0

Elektronisk ISBN: 978-87-7899-515-5

Statens Institut for Folkesundhed
Stu­diestræde 6
1455 København K
www.sdu.dk/sif

Rapporten kan downloades fra www.sdu.dk/sif

Forord

I denne rapport afdækkes den nyeste viden om alkohols helbredskonsekvenser.

Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet, har efter oplæg fra Sundhedsstyrelsen udarbejdet en systematisk litteraturgennemgang af nyeste evidens for helbredskonsekvenser forbundet med forskellige niveauer af alkoholindtag og drikkemønstre. Formålet med litteraturgennemgangen er at give et evidensbaseret grundlag for at kunne vurdere, om der er behov for at revidere Sundhedsstyrelsens nuværende nationale udmeldinger om genstandsgrænser.

På baggrund af resultater fra systematiske reviews og meta-analyser publiceret fra 2010 til 2019 præsenteres der i rapporten en oversigt over nyeste viden om, ved hvilke niveauer af alkoholindtag der ses en øget eller nedsat risiko for 16 udvalgte, helbredsrelaterede udfaldsmål.

Rapporten er udarbejdet af forsker Tina Harmer Lassen, videnskabelig assistent Maria Nivi Schmidt Petersen, videnskabelig assistent Signe Skovgaard Hviid, studentermedhjælper Nicoline Jespersgaard, professor Peter Bjerregaard, professor Morten Klöcker Grønbæk, professor Janne S. Tolstrup og professor Ulrik Becker.

August 2020



Morten Klöcker Grønbæk
Direktør
Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet

Indhold

| | |
|--|-----------|
| Ordforklaringer | 6 |
| Sammenfatning | 8 |
| Kræft | 9 |
| Hjertekarsygdomme | 11 |
| Øvrige helbredsmål | 13 |
| Baggrund | 16 |
| Formål | 17 |
| Forskningsspørgsmål | 17 |
| Metode | 18 |
| Resultater | 23 |
| Resultat af litteratursøgning | 23 |
| Alkoholrelaterede helbredskonsekvenser | 24 |
| Kræft | 24 |
| Brystkræft | 24 |
| Bugspytkirtelkræft | 27 |
| Leverkræft | 30 |
| Mundhule- og svælgkræft | 33 |
| Spiserørskræft | 37 |
| Strubekræft | 40 |
| Tyk- og endetarmskræft | 42 |
| Hjertekarsygdomme | 46 |
| Atrieflimren | 46 |
| Blodprop i hjernen og hjerneblødning | 48 |
| Forhøjet blodtryk | 52 |
| Iskæmisk hjertesygdom | 54 |
| Øvrige helbredsmål | 58 |
| Betændelse i bugspytkirtlen | 58 |
| Skrumpelever | 60 |
| Type 2-diabetes | 62 |
| Dødelighed af alle årsager | 64 |
| Beskrivelse af analyse af risiko på tværs af sundhedsrelaterede udfaldsmål | 67 |
| Mendelske randomiseringstudier | 68 |

| | |
|--|-----------|
| Alkohol i Grønland med særligt henblik på genetiske forhold blandt inuit..... | 72 |
| Diskussion..... | 74 |
| Summary | 81 |
| Referencer | 89 |
| Bilag 1. Oversigtstabel – supplementary table 1 | |
| Bilag 2. Søgestreng – MEDLINE | |
| Bilag 3. Søgestreng – MEDLINE (Grønland) | |

Ordforklaringer

Atrieflimren og -flagren: Hjerteflimmer; rytmeforstyrrelse i hjertet.

Rusdrikning: Kaldes også binge drinking. Er et drikkemønster, hvor der indtages adskillige genstande ved samme lejlighed. Der findes ikke en fast definition, men mange studier definerer rusdrikning som et alkoholindtag på 5 genstande eller derover for mænd og 4 genstande eller derover for kvinder ved samme lejlighed inden for de seneste to uger eller 30 dage (1).

Drikkemønster: Drikkemønster dækker over alkoholforbrugets karakteristika ud over det kvantitative indtag, for eksempel rusdrikning (se rusdrikning), frekvens af alkoholindtag og antal dage med højt alkoholindtag.

Genstand: En genstand defineres i Danmark ved en alkoholemængde på 12,0 g 100 % alkohol. Dette svarer til mængden af alkohol i en almindelig øl eller et glas vin.

Intracerebral blødning: blødning i hjernesubstansen, hvilket er en undertype af hjerneblødning (hæmoragisk slagtilfælde).

Iskæmisk hjertesygdom: Sygdomme i hjertet, der skyldes forsnævring af de årer, der forsyner hjertet med blod og dermed giver anledning til nedsat iltforsyning til hjertet.

J-formet dosis-respons kurve: Udtrykker en sammenhæng mellem mængden af alkoholindtag og den relative risiko (se relativ risiko) for et givent udfaldsmål, hvor der ses en nedsat relativ risiko (dvs. en helbredsgevinst) ved et lavt og eventuelt moderat alkoholindtag, mens der for et højere alkoholindtag ses en øget relativ risiko (dvs. skadelig sammenhæng) i forhold til intet alkoholindtag.

Mendelsk randomiseringsstudie: Mendelsk randomisering er en metode, hvor man kan sammenligne grupper, der kun adskiller sig på genetiske varianter, der er associeret med den eksponering, der undersøges. Inden for alkoholforskning anvendes genetiske varianter, der medfører, at den ene gruppe personer drikker mindre end den anden gruppe. På den måde efterligner metoden den måde, klassiske undersøgelsesmetoder som lodtrækningsforsøg virker på.

Relativ risiko (RR): Er et statistisk begreb, der angiver, hvor meget større eller mindre sandsynlighed, der er, for at en given hændelse finder sted i en gruppe af personer, der er eksponeret for en given faktor i forhold til en anden gruppe af personer med et andet niveau af eksponering for den givne faktor (referencegruppen). Hazard ratio (HR) og odds ratio (OR) omtales i denne litteraturgennemgang også som en relativ risiko.

Subarachnoidal blødning: Blødning under den mellemste hjernehinde, hvilket er en undertype af hjerneblødning (hæmoragisk slagtilfælde).

Sygdomsbyrde: Se ætiologisk fraktion.

Ætiologisk fraktion: Den ætiologiske fraktion er et udtryk for, hvor stor en andel af sygdomstilfældene, som ville kunne undgås, hvis alkoholeksponeringen blev fjernet.

Sammenfatning

Alkoholforbrug er forbundet med en øget risiko for mere end 200 tilstande og sygdomme, herunder flere kræfttyper, leverlidelser og sygdomme i fordøjelsessystemet samt en øget dødelighed (2-5). Både mængden af alkoholindtag og drikkemønsteret kan have betydning for helbredskonsekvenserne.

I 2010 lancerede Sundhedsstyrelsen de nuværende udmeldinger for alkoholindtag, herunder en lav- og en højrisikogrænse på henholdsvis 7 og 14 genstande om ugen for kvinder og 14 og 21 genstande om ugen for mænd samt en udmelding om at stoppe med at drikke, før man når 5 genstande ved en enkelt lejlighed (6). Udmeldingerne har til hensigt at vejlede borgerne og sundhedsfagligt personale om, ved hvilke niveauer af alkoholindtag der forekommer en øget risiko for helbredsskader. Siden da er der imidlertid publiceret en række nye studier af konsekvenserne af alkoholindtag, herunder omfattende meta-analyser.

Formålet med denne undersøgelse er at foretage en systematisk litteraturgennemgang af evidensen for helbredseffekter og dødelighed forbundet med alkoholindtag og drikkemønstre fra 2010 til 2019. Litteraturgennemgangen skal anvendes som grundlag for, at Sundhedsstyrelsen kan vurdere, om der er behov for at revidere de nuværende udmeldinger for alkoholindtag og genstandsgrænser.

Med henblik på at belyse, om der er særlige forbehold ved udmeldinger om helbredskonsekvenser ved alkoholindtag i forhold til den grønlandske befolkning, er der også redegjort for, om der forekommer forskelle i den genetisk betingede omsætning af alkohol blandt inuit i Grønland. Endvidere er drikkemønsteret i Grønland kortfattet beskrevet.

På baggrund af en systematisk litteratursøgning i databaserne Medline, EMBASE og Cochrane Library er der udvalgt systematiske reviews og meta-analyser, der undersøger risikoen for dødelighed og udvikling af en række udvalgte sygdomme forbundet med forskellige niveauer af alkoholindtag. De sygdomsrelaterede udfaldsmål er udvalgt på baggrund af sygdommens stærke sammenhæng med alkoholindtag (4), og består af udvalgte hjertekarsygdomme, udvalgte kræftsygdomme, type 2-diabetes, skrumpelever og betændelse i bugspytkirtlen. Udvælgelsen af relevante studier er foretaget af to reviewere uafhængigt af hinanden ved hjælp af softwareprogrammet Covidence. Til den del af projektet, der vedrører genetisk betinget omsætning af alkohol blandt den grønlandske befolkning, inuit, er der ligeledes foretaget en systematisk litteratursøgning.

Litteratursøgningen i de tre databaser resulterede i 7.772 referencer efter frasortering af dubletter. Det endelige antal inkluderer i alt 60 systematiske reviews og meta-analyser. Da systematiske reviews inden for samme udfaldsmål i høj grad bygger på de samme primære studier, er der i sammenfatningen valgt primært at tage udgangspunkt i det senest publicerede systematiske review, som blev vurderet til at have detaljerede analyser, som var relevante for undersøgelsesformålet.

Rapporten indeholder seks kapitler: sammenfatning, baggrundsafsnit, metodeafsnit, resultatafsnit med gennemgang af litteraturen for de 16 udvalgte udfaldsmål, resultater vedrørende genetisk

betinget omsætning af alkohol blandt inuit i Grønland samt et diskussionsafsnit. Nedenfor præsenteres en sammenfatning af hovedresultaterne for de 16 udvalgte udfaldsmål.

Referencegrupperne i de inkluderede systematiske reviews bestod af personer, der ikke indtager alkohol, og i nogle reviews var der også inkluderet personer i referencegruppen, der af og til indtager alkohol (occasional drinkers). I nogle reviews var gruppen af personer, der ikke indtager alkohol, afgrænset til personer, der aldrig havde indtaget alkohol, mens andre studier ikke skelnede mellem personer, der aldrig havde indtaget alkohol, og personer, der var ophørt med at indtage alkohol. Detaljer for referencegruppernes sammensætning i de enkelte systematiske reviews er angivet i bilag 1. I det omfang det er undersøgt, er der også i sammenfatningen angivet eventuelle kønsforskelle og forskelle på risikoen ved forskellige drikkemønstre.

Kræft

Brystkræft

Bagnardi et al., 2015 (7) rapporterede en stigende relativ risiko for brystkræft med stigende alkoholindtag. Risikoen var signifikant øget ved alle niveauer af alkoholindtag: ved et indtag på op til ca. 1 genstand/dag var $RR=1,04$ (95 % CI: 1,01-1,07), ved et indtag på ca. 1-4 genstande/dag var $RR=1,23$ (95 % CI: 1,19-1,28) og ved et indtag på over ca. 4 genstande/dag var $RR=1,61$ (95 % CI: 1,33-1,94) (7). Resultaterne var konsistente på tværs af de øvrige inkluderede studier, og der blev ikke fundet en nedre grænse for den øgede risiko for brystkræft i relation til alkoholindtag (7-12).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for brystkræft.

Bugspytkirtelkræft

Wang et al., 2016 (13) rapporterede, at der ikke var nogen ændret relativ risiko for bugspytkirtelkræft ved et alkoholindtag på under 2 genstande/dag (under 1 genstand/dag: $RR=0,97$ (95 % CI: 0,89-1,05), 1-<2 genstande/dag: $RR=0,98$ (95 % CI: 0,93-1,03)), mens et alkoholindtag på 2 genstande/dag eller derover var forbundet med en øget relativ risiko for bugspytkirtelkræft ($RR=1,15$ (95 % CI: 1,06-1,25)). Ved opdeling på køn havde mænd en grænsesignifikant øget relativ risiko ved et forbrug på 2 genstande/dag eller derover ($RR=1,18$ (95 % CI: 1,00-1,39, $p=0,045$)), mens der hos kvinder ikke var en øget relativ risiko. En dosis-respons meta-analyse samlet for mænd og kvinder viste en øget risiko ved alkoholindtag på 15 g/dag (1,25 genstand/dag) eller derover (13). De øvrige inkluderede studier viste i overensstemmelse hermed, at der ikke var en øget risiko for bugspytkirtelkræft ved et lavt alkoholindtag, mens der var en øget risiko ved et alkoholindtag på ca. 3-4 genstande/dag og derover (7, 10, 14-16); to studier pegede på en reduceret risiko for bugspytkirtelkræft ved et let til moderat alkoholindtag (15, 16).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for bugspytkirtelkræft.

Leverkræft

Chuang et al., 2015 (17) rapporterede en dosisafhængig øget relativ risiko for leverkræft med stigende alkoholindtag. Risikoen var statistisk signifikant øget ved et indtag på 1 genstand/dag eller mere (1 genstand/dag: RR=1,08 (95 % CI: 1,04-1,11), ca. 2 genstande/dag: RR=1,19 (95 % CI: 1,12-1,27), ca. 4 genstande/dag: RR=1,54 (95 % CI: 1,36-1,74), ca. 6 genstande/dag: RR=2,14 (95 % CI: 1,74–2,62), ca. 8 genstande/dag: RR=3,21 (95 % CI: 2,34-4,40), ca. 10 genstande/dag: RR=5,20 (95 % CI: 3,25-8,29)) (17). De øvrige identificerede studier viste ligeledes en stigende risiko for leverkræft med stigende alkoholindtag, men fandt først en statistisk signifikant øget risiko for leverkræft ved et alkoholindtag på cirka 4 genstande/dag eller derover (7, 8, 10). Der var ikke større forskelle i risici mellem mænd og kvinder.

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikke-mønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for leverkræft.

Mundhule- og svælgkræft

Bagnardi et al., 2015 (7) rapporterede, at et stigende alkoholindtag var associeret med en stigende relativ risiko for mundhule- og svælgkræft. Der var en øget risiko ved et alkoholindtag på ca. 1-4 genstande/dag (RR=1,83 (95 % CI: 1,62-2,07)) og over ca. 4 genstande/dag (RR=5,13 (95 % CI: 4,31-6,10)). Der var derudover en tendens til en øget risiko ved et lavt alkoholindtag på op til ca. 1 genstand/dag (RR=1,13 (95 % CI: 1,00-1,26)). Ved opdeling på køn var der en øget relativ risiko for mundhule- og svælgkræft ved alle niveauer af alkoholindtag hos mænd, mens der hos kvinder var en øget relativ risiko ved moderat og højt alkoholindtag (fra ca. 1-4 genstande/dag og opefter) (7). Resultaterne var i overensstemmelse med konklusionerne fra de øvrige seks inkluderede studier. Der var ikke entydighed i forhold til, om et lavt alkoholindtag ($\leq 12,5$ g alkohol/dag) øgede risikoen for mundhule- og svælgkræft (8, 10, 11, 18-20).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikke-mønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for mundhule- og svælgkræft.

Spiserørskræft

Bagnardi et al., 2015 (7) rapporterede en stigende relativ risiko for spiserørskræft af typen spiserørspiladecellekarcinom (SCC) ved stigende alkoholindtag. Der var en øget risiko ved et alkoholindtag på ca. 1-4 genstande/dag (RR=2,23 (95 % CI: 1,87-2,65)) og over ca. 4 genstande/dag (RR=4,95 (95 % CI: 3,86-6,34)). Der var derudover en øget risiko for SCC ved et lavt alkoholindtag (ca. 1 genstand/dag eller derunder) i analyser samlet for mænd og kvinder, men ved opdeling på køn blev der fundet en øget risiko ved lavt alkoholindtag hos mænd, men ikke hos kvinder (7). Konklusionerne i de øvrige inkluderede studier var i overensstemmelse hermed. Resultaterne var ikke entydige i forhold til, om et lavt alkoholindtag ($\leq 12,5$ g/dag) øgede risikoen for SCC (8, 10, 11, 21). Der var ikke en øget risiko for kræfttypen kirtelcellekarcinom i spiserøret og kardia (AC) forbundet med alkoholindtag (7, 10, 22).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikke-mønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for spiserørskræft.

Strubekræft

Bagnardi et al., 2015 (7) rapporterede en stigende relativ risiko for strubekræft ved stigende alkoholindtag. Risikoen for strubekræft var signifikant øget ved et indtag på ca. 1-4 genstande/dag (RR=1,44 (95 % CI: 1,25-1,66)) og et indtag på over ca. 4 genstande/dag (RR=2,65 (95 % CI: 2,19-3,19)) (7). Dette er konsistent med resultaterne fra de øvrige tre inkluderede systematiske reviews (8, 11, 23).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for strubekræft.

Tyk- og endetarmskræft

Bagnardi et al., 2015 (7) rapporterede en øget relativ risiko for tyk- og endetarmskræft med stigende alkoholindtag. Risikoen var først signifikant øget ved et alkoholindtag på ca. 1-4 genstande/dag (RR=1,17 (95 % CI: 1,11-1,24)). Den relative risiko ved højt alkoholindtag (over 4 genstande/dag) var 1,44 (95 % CI: 1,25-1,65). Mænd havde en større risiko for tyk- og endetarmskræft end kvinder. Risikoen hos mænd var signifikant øget ved et forbrug på ca. 1-4 genstande/dag og opefter, mens der ikke blev fundet en signifikant øget risiko ved noget alkoholindtag hos kvinder (7). Resultaterne er i overensstemmelse med konklusionerne i de øvrige otte inkluderede systematiske reviews og meta-analyser, omend det varierede, om der blev fundet en signifikant øget risiko ved lavt alkoholindtag på 1 genstand/dag eller derunder, og om der var forskel i risikoen mellem køn (8, 10, 11, 24-28).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for tyk- og endetarmskræft.

Hjertekarsygdomme

Atrieflimren

I det systematiske review af Gallagher et al., 2017 (29) rapporteredes på baggrund af kategoriske meta-analyser en øget relativ risiko for atrieflimren (rytmeforstyrrelser i hjertet) ved et højt alkoholindtag på 3 genstande/dag eller mere samlet for begge køn (Hazard ratio (HR)=1,40 (95 % CI: 1,19-1,64)). Der blev også fundet en øget risiko for atrieflimren hos mænd ved moderat alkoholindtag (ca. 1-2 genstande/dag) (HR=1,26 (95 % CI: 1,04-1,54)), men ikke hos kvinder (HR=1,03 (95 % CI: 0,85-1,25)). Et lavt alkoholindtag på op til 1 genstand/dag øgede ikke risikoen for atrieflimren (29). I de øvrige fire identificerede studier blev der imidlertid i dosis-respons meta-analyser fundet en stigende risiko for atrieflimren for hver stigning i alkoholindtag. I disse studier var indtag af ca. 1 genstand/dag associeret med 7-8 % øget relativ risiko for atrieflimren (8, 30-32). Det varierede, om der var forskel i risikoen mellem mænd og kvinder (8, 30-32).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for atrieflimren.

Blodprop i hjernen

Larsson et al., 2016 (33) rapporterede en J-formet dosis-respons sammenhæng mellem alkoholindtag og relativ risiko for blodprop i hjernen. Et lavt til moderat alkoholindtag var associeret med

en nedsat risiko for blodprop i hjernen (<1 genstand/dag: RR=0,90 (95 % CI: 0,85-0,95), 1-2 genstande/dag: RR=0,92 (95 % CI: 0,87-0,97)). Herimod var et alkoholindtag på mere end 2 genstande/dag associeret med en øget risiko for blodprop i hjernen (>2-4 genstande/dag: RR=1,08 (95 % CI: 1,01-1,15), >4 genstande/dag: RR=1,14 (95 % CI: 1,02-1,28)) (33). Dette var generelt i overensstemmelse med konklusionerne i de øvrige inkluderede studier, men det varierede, om der var en forskel mellem mænd og kvinder i risikoen for blodprop i hjernen forbundet med alkoholindtag (8, 34-36).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for blodprop i hjernen.

Hjerneblødning

Larsson et al., 2016 (33) rapporterede, at et alkoholindtag på mere end 4 genstande/dag var signifikant associeret med en øget risiko for hjerneblødning (opdelt på undertyperne intracerebral og subarachnoidal blødning) for såvel intracerebral blødning (RR=1,67 (95 % CI: 1,25-2,23)) som subarachnoidal blødning (RR=1,82 (95 % CI: 1,18-2,82)). Et alkoholindtag derunder var ikke statistisk signifikant associeret med risikoen for hjerneblødning (33). Dette var generelt i overensstemmelse med resultaterne fra de øvrige systematiske reviews (8, 34, 35, 37). Dog varierede det, om der var en forskel i risiko for hjerneblødning mellem køn, og om lavere niveauer af alkoholindtag ligeledes var associeret med en øget risiko for hjerneblødning (8, 34, 35, 37).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for hjerneblødning.

Forhøjet blodtryk

Roerecke et al., 2018 (38) rapporterede, at der var en øget relativ risiko for forhøjet blodtryk hos mænd ved et indtag af alkohol på 1-2 genstande/dag eller derover (1-2 genstande/dag: RR=1,19 (95 % CI: 1,08-1,31), 3-4 genstande/dag: RR=1,51 (95 % CI: 1,30-1,74), 5+ genstande/dag: RR=1,68 (95 % CI: 1,31-2,41)). For kvinder var der derimod ikke en øget risiko for forhøjet blodtryk ved et alkoholindtag på 1-2 genstande/dag (RR=0,95 (95 % CI: 0,89-1,02)), men først ved et indtag på 3 genstande/dag eller derover (RR=1,46 (95 % CI: 1,22-1,76)) (38). Disse resultater var generelt i overensstemmelse med konklusionerne i de to øvrige identificerede systematiske reviews, der rapporterede en øget risiko for forhøjet blodtryk for mænd og kvinder ved et alkoholindtag på henholdsvis ca. 1,5 genstande/dag (8) og 2,5 genstande og opefter (39). I det systematiske review af Briasolis et al., 2012 (39) blev der imidlertid rapporteret en reduceret risiko for forhøjet blodtryk hos kvinder ved et lavt indtag af alkohol (<10 g/dag) svarende til lidt mindre end 1 genstand.

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for forhøjet blodtryk.

Iskæmisk hjertesygdom

Roerecke et al., 2012 (40) rapporterede samlet set, at der var en J-formet dosis-respons kurve for sammenhængen mellem alkoholindtag og relativ risiko for iskæmisk hjertesygdom, og at sammenhængen var forskellig for mænd og kvinder. Der skelnes i artiklen mellem sygelighed og dødelighed som følge af iskæmisk hjertesygdom. Blandt kvinder var der en nedsat risiko for dødelighed af iskæmisk hjertesygdom ved et alkoholindtag på op til ca. 2,5 genstande/dag, og der var en

reduceret risiko for sygelighed som følge af iskæmisk hjertesygdom på op til 5 genstande/dag. Blandt mænd var der en nedsat risiko for dødelighed af iskæmisk hjertesygdom ved et alkoholindtag op til ca. 5 genstande/dag. Der var samtidig en reduceret risiko for sygelighed som følge af iskæmisk hjertesygdom ved ethvert alkoholindtag blandt mænd. Den laveste risiko for iskæmisk hjertesygdom blandt kvinder var ved et alkoholindtag på ca. 1 genstand/dag. Blandt mænd forekom den laveste risiko for iskæmisk hjertesygdom ved et alkoholindtag på mellem ca. 2,5 og 6 genstande/dag (for henholdsvis dødelighed og sygelighed) (40). Øvrige identificerede studier rapporterede i overensstemmelse hermed, at et lavt til moderat alkoholindtag var associeret med en beskyttende effekt på iskæmisk hjertesygdom. Der var dog variation imellem studierne i forhold til niveauet for, hvornår den beskyttende association ophører, og i forhold til, hvorvidt der blev observeret en øget risiko for iskæmisk hjertesygdom ved et højt alkoholindtag. Endvidere varierede det mellem studierne, om der var en kønsforskel i risikoen for iskæmisk hjertesygdom forbundet med alkoholindtag (8, 36, 40-47), og et enkelt studie pegede på, at justering for hjertesundhed og andre studiekaraktistika reducerede den observerede reducerede risiko ved et lavt alkoholindtag (45).

Systematiske reviews og meta-analyser viste, at den observerede beskyttende effekt af et lavt til moderat alkoholindtag på iskæmisk hjertesygdom ophørte, når der var tale om et episodisk højt alkoholindtag (rusdrikning) (48, 49).

Øvrige helbredsmål

Betændelse i bugspytkirtlen

Samokhvalov et al., 2015 (50) rapporterede en dosis-respons sammenhæng mellem alkoholindtag og relativ risiko for udvikling af kronisk betændelse i bugspytkirtlen samlet for mænd og kvinder, hvor et stigende indtag var associeret med stigende risiko (ca. 2 genstande/dag (25 g/dag): RR=1,58 (95 % CI: 1,32-1,90), ca. 4 genstande/dag (50 g/dag): RR=2,51 (95 % CI: 1,74-3,61), ca. 6 genstande/dag (75 g/dag): RR=3,97 (95 % CI: 2,30-6,85), ca. 8 genstande/dag (100 g/dag): RR=6,29 (95 % CI: 3,04-13,02)). Hos mænd var et stigende alkoholindtag associeret med en stigende risiko for udvikling af akut betændelse i bugspytkirtlen. For kvinder var et alkoholindtag på op til 40 g/dag (svarende til 3-4 genstande/dag) forbundet med en lavere risiko for akut betændelse i bugspytkirtlen, mens et indtag over 40 g/dag var forbundet med en stigende risiko for akut betændelse i bugspytkirtlen. I det andet inkluderede studie (8) blev der også observeret en stigende risiko med stigende alkoholindtag. Her var der en signifikant øget risiko ved et alkoholindtag på ca. 3 genstande/dag og derover (8).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikke-mønstret har en selvstændig betydning for risikoen for betændelse i bugspytkirtlen.

Skrumpelever

Roerecke et al., 2019 (51) rapporterede en dosisafhængig eksponentielt stigende relativ risiko for udvikling af skrumpelever med stigende alkoholindtag hos både mænd og kvinder. Der var en entydig større risiko for kvinder i forhold til mænd. Kvinder havde en øget risiko for udvikling af skrumpelever ved et alkoholindtag på 1 genstand/dag eller derover (1 genstand/dag RR=1,64 (95 % CI: 1,07-2,51), 2 genstande/dag RR=4,33 (95 % CI: 2,59-7,25), 3-4 genstande/dag RR=3,87 (95 % CI: 0,80 -18,83), 5-6 genstande/dag RR=12,44 (95 % CI: 6,65-23,27), 7+ genstande/dag RR=24,58 (95 % CI: 14,77-40,90)). Hos mænd så man også en eksponentielt stigende risiko for udvikling af

skrumpelever med stigende alkoholindtag, men den øgede risiko blev først statistisk signifikant ved et alkoholindtag på 7 eller flere genstande/dag (RR=6,93 (95 % CI: 1,07-44,99)). Analyserne er imidlertid baseret på relativt få studier og dermed forbundet med en vis statistisk usikkerhed (51). I det andet identificerede systematiske review af Rehm et al., 2010 (52) blev det rapporteret, at et alkoholindtag på mere end 2 genstande/dag hos kvinder og mere end 3 genstande/dag hos mænd var forbundet med en øget risiko for sygdom af skrumpelever (52).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikke-mønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for skrumpelever.

Type 2-diabetes

Knott et al., 2015 rapporterede (53), at et alkoholindtag på mindre end ca. 6 genstande/dag (<71 g/dag) hos kvinder nedsatte den relative risiko for type 2-diabetes. Den maksimale nedsatte risiko for type 2-diabetes på 34 % sås ved et alkoholindtag på omkring 3 genstande/dag. Hos mænd var der ikke en ændret relativ risiko for type 2-diabetes ved et stigende alkoholindtag (53). Disse resultater er i overensstemmelse med estimaterne fra den systematiske analyse for the Global Burden of Disease Study af Griswold et al., 2018 (8), omend den nedsatte risiko for diabetes hos kvinder i dette studie var ved alkoholindtag på op til ca. 3 genstande/dag (8). I det tredje identificerede studie fandt man i modsætning til de to øvrige studier også en nedsat risiko for type 2-diabetes hos mænd ved et alkoholindtag på op til ca. 3 genstande/dag (<40 g alkohol/dag) (54).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikke-mønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for type 2-diabetes.

Dødelighed af alle årsager

Stockwell et al., 2016 (55) rapporterede i en meta-analyse af sammenhængen mellem alkoholindtag og dødelighed af alle årsager, at sammensætningen af referencegruppen og andre karakteristika ved de inkluderede studier kan have betydning for resultaterne. Når der blev taget højde for disse faktorer, var den relative risiko for dødelighed af alle årsager uafhængig af alkoholindtag op til et gennemsnitligt indtag lidt under 4 genstande/dag, og først ved et alkoholindtag derover steg den relative risiko (45-<65 g/dag: RR=1,24 (95 % CI: 1,12-1,37), ≥65 g/dag: RR=1,44 (95 % CI: 1,30-1,60)). Der blev således ikke fundet en lavere relativ risiko for dødelighed (dvs. ingen sundhedsgevinst) ved lavt alkoholindtag, som tilfældet var i analyser uden videre justering. Her blev det fundet, at et lavt alkoholindtag på 2 genstande/dag og derunder nedsatte den relative risiko for dødelighed af alle årsager (<1,30 g/dag: RR=0,84 (95 % CI: 0,79-0,89), 1,30-<25 g/dag: RR=0,86 (95 % CI: 0,83-0,90)). Derudover var der en øget risiko ved et alkoholindtag på ca. 4-5 genstande/dag og derover (45-<65 g/dag: RR=1,12 (95 % CI: 1,07-1,17), ≥65 g/dag: RR=1,29 (95 % CI: 1,22-1,36)). Dette benævnes også en J-formet sammenhæng. Dette gjorde sig gældende for både mænd og kvinder.

Resultaterne fra analyserne uden videre justering er i overensstemmelse med konklusionerne i to øvrige identificerede systematiske reviews (56, 57), der ligeledes rapporterede en J-formet sammenhæng mellem alkoholindtag og dødelighed af alle årsager. Wang et al., 2014 rapporterede derudover, at der ikke var en kønsforskel i risikoen for dødelighed af alle årsager ved et alkoholindtag på under ca. 6 genstande/dag (<75 g/dag), mens et alkoholindtag på ca. 6 genstande og

derover (75 g/dag) var forbundet med en øget risiko for dødelighed hos kvinder sammenlignet med mænd (56).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikke-mønstret har en selvstændig betydning for dødelighed af alle årsager.

Samlet analyse af risiko på tværs af sundhedsrelaterede udfaldsmål

I den systematiske analyse for the Global Burden of Disease Study af Griswold et al., 2018 (58) er der på baggrund af globale data beregnet det niveau af alkoholindtag, som minimerer et individs samlede risiko for tab af sundhed. Denne analyse viste, at et indtag på 0 genstande/dag (genstand defineret som 10 g ren alkohol) (95 % CI: 0,0-0,8) minimerede den overordnede risiko for tab af sundhed. Der var således en stigende relativ risiko for tab af sundhed ved et stigende alkoholindtag, og analysen viste ingen sundhedsgevinst ved et lavt alkoholindtag, når der blev inddraget information fra alle de 23 udvalgte udfaldsmål (58). Lavt alkoholindtag (1 genstand/dag) er i denne analyse associeret med en meget lille forøget relativ risiko.

Ved omregning til 1 genstand defineret som 12 g ren alkohol blev der fundet følgende relative risiko for at få et af de 23 sundhedsrelaterede udfaldsmål inden for et år ved et alkoholindtag på henholdsvis 1, 2 og 5 genstande/dag: RR=1,02 (95 % CI: 0,99-1,05), RR=1,10 (95 % CI: 1,06-1,15) og RR=1,51 (95 % CI: 1,43-1,59) (8).

Mendelske randomiseringsstudier

Mendelsk randomisering er en metode, hvor man kan sammenligne grupper, der kun adskiller sig på genetiske varianter, der er associeret med den eksponering, der undersøges. Inden for alkohol-forskning anvendes genetiske varianter, der medfører, at den ene gruppe personer drikker mindre end den anden gruppe. På den måde efterligner metoden den måde, klassiske undersøgelsesmetoder som lodtrækningsforsøg virker på. I europæiske befolkningsgrupper ser det ud til, at de personer, der er genetisk disponerede for at drikke mindre, har lavere risiko for hjertekarsygdomme, mens en gavnlige effekt af alkohol i relation til udvikling af hjertekarsygdom ikke kunne dokumenteres (59, 60).

Herudover er der påvist sammenhænge mellem variationer i disse arvelige faktorer og udvikling af bugspytkirtelbetændelse (pankreatitis) (61), kræftudvikling generelt (62, 63), spiserørskræft (64) og hoved-hals kræft (65), mens der ikke var sammenhæng med udvikling af brystkræft (66, 67).

Det er imidlertid vanskeligt at vurdere, om disse sammenhænge er associeret til alkoholindtaget som sådan, til ændringer i blodkoncentrationen af acetaldehyd, som er et giftigt stof, der produceres i forskellig mængde hos personer med forskellig sammensætning af disse arvelige faktorer, eller til en anden mere kompliceret sammensætning af arvelige faktorer.

Baggrund

Danskernes alkoholforbrug er højt både i befolkningen generelt og blandt unge. I gennemsnit købte hver dansker på 18 år eller derover i 2018, hvad der svarer til 9,7 liter ren (100 %) alkohol (68), og blandt de 15-årige har Danmark en af de højeste andele, der har været fuld to eller flere gange, sammenlignet med jævnaldrende i mere end 40 andre lande (69).

Alkoholindtag er forbundet med en øget risiko for mere end 200 tilstande og sygdomme, herunder flere kræfttyper, leverlidelser og sygdomme i fordøjelsessystemet, alkoholafhængighed samt ulykker og en øget dødelighed (2-5). Det anslås, at 5 % af alle dødsfald blandt danske kvinder og 9,5 % blandt danske mænd kan tilskrives indtag af alkohol (70). Både mængden af alkohol og drikkemønsteret kan have betydning for helbredskonsekvenserne. Eksempelvis har en række undersøgelser vist, at indtagelse af mange genstande på én gang (rusdrikning) er associeret med øget risiko for hjertekarsygdom sammenlignet med personer, der indtager samme mængde alkohol ugentligt, men fordelt over flere episoder (1, 48, 49, 71). Den overordnede association mellem alkohol og helbredskonsekvenser er imidlertid kompleks, idet en række studier af især sygdommene iskæmisk hjertesygdom og type 2-diabetes samtidig har peget på gavnlige effekter af et lavt til moderat alkoholindtag (40, 53).

I 2010 lancerede Sundhedsstyrelsen syv udmeldinger om alkoholindtag, herunder en lav- og en højrisikogrænse på henholdsvis 7 og 14 genstande om ugen for kvinder og 14 og 21 genstande om ugen for mænd samt en udmelding om at stoppe med at drikke, før man når 5 genstande ved en enkelt lejlighed. Derudover blev der formuleret særskilte udmeldinger til unge, ældre og gravide (6).

Siden 2010 er der imidlertid kommet mere evidens på området, og der er publiceret flere store meta-analyser (58, 72), herunder en meta-analyse publiceret i 2018, der har haft til formål at estimere sygdomsbyrden forbundet med alkoholindtag ved at kombinere data fra 592 studier (58). Det er derfor relevant at foretage en systematisk litteraturgennemgang af den nyeste evidens for helbredseffekter og risiko for død forbundet med alkoholindtag og drikkemønstre med henblik på at give et evidensbaseret grundlag for at vurdere, om der er behov for at revidere de nationale udmeldinger for alkoholindtag og genstandsgrænser lanceret i 2010.

Data om alkoholforbrug og sygdom i Grønland er fortrinsvis publiceret i dansksprogede rapporter (eksempelvis (73)). Den internationale litteratur vedrørende alkoholindtag og potentielle helbredsskader er begrænset blandt oprindelige befolkninger i Arktis, men det er veldokumenteret, at rusdrikning er et udbredt drikkemønster samtidig med, at en høj andel er helt afholdende (73). Med henblik på at belyse, om der er særlige forbehold ved udmeldinger om helbredskonsekvenser ved alkoholindtag i forhold til den grønlandske befolkning vil det også være relevant at redegøre for, om der forekommer forskelle i den genetisk betingede omsætning af alkohol blandt inuit i Grønland samt beskrive drikkemønsteret i Grønland.

Formål

Formålet med litteraturgennemgangen er at afdække evidensen for potentielle helbredsskader og risiko for død relateret til forskellige niveauer af alkoholindtag, således at gennemgangen kan anvendes som grundlag for, at Sundhedsstyrelsen kan vurdere behovet for en eventuel revidering af nuværende udmeldinger for alkoholindtag og genstandsgrænser.

Forskningsspørgsmål

Ud fra en systematisk litteraturgennemgang belyses følgende forskningsspørgsmål:

- Hvad er evidensen for risiko for død og sygelighed relateret til alkoholforbrug og drikkemønstre i forhold til køn og alder (unge 16-18 år, voksne 18+ og ældre)?

Specifikt vil den systematiske litteraturgennemgang afdække den relative risiko for død og for udvikling af udvalgte sygdomme forbundet med forskellige niveauer af alkoholindtag. Drikkemønsterets betydning belyses ved en opdeling af alkoholindtag i henholdsvis mængden af alkohol (f.eks. antal genstande ugentligt) og frekvensen af alkoholindtag (indtag af flere genstande ved samme lejlighed, også kaldet rusdrikning). Der vil også inddrages litteratur, som har anvendt arvelige faktorer (genotyper) som instrument for alkoholindtagets størrelse (såkaldt mendelsk randomisering).

Rapporten vil desuden indeholde en redegørelse for eventuelle genetisk betingede forskelle i omsætning af alkohol blandt inuit i Grønland med henblik på at belyse, om der skulle være genetisk betingede forhold af betydning for drikkemønsteret i Grønland. Endvidere gives en kortfattet beskrivelse af drikkemønsteret i Grønland baseret på de nyeste data fra Befolkningsundersøgelsen i Grønland 2018.

Metode

Til denne rapport er der foretaget en systematisk litteraturgennemgang af systematiske reviews og meta-analyser, der belyser potentielle helbredsskader og risiko for død relateret til forskellige niveauer af alkoholindtag. Tilgangen med systematisk at sammenfatte evidensen fra systematiske reviews og meta-analyser, også betegnet ”paraply-review” (74), er valgt som følge af den store mængde forskningslitteratur, der eksisterer på området, som i vid udstrækning er sammenfattet i systematiske reviews og meta-analyser.

Med henblik på at minimere bias i udarbejdelsen af den systematiske litteraturgennemgang blev der forud for den systematiske litteratursøgning med udgangspunkt i PRISMA-tjeklisten (75) udarbejdet en søgeprotokol, der beskriver forskningsspørgsmål samt metode for litteratursøgningen.

Søgestrategien er bygget op omkring PICO-modellen (se figur 1) (76): P (Patient/Population), I (Intervention/eksponering) og C (Comparator) og O (Outcome).

Figur 1. Population, eksponering, sammenligningsgruppe og outcome

| Blok 1 (P) Population | Blok 2 (I) Eksponering | Blok 3 (C) Sammenligningsgruppe | Blok 4 (O) Outcome |
|---|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Unge mellem 16 og 18 år • Voksne (18+) mænd og kvinder, herunder ældre | <ul style="list-style-type: none"> • Alkoholindtag målt ved: <ul style="list-style-type: none"> • Mængde (f.eks. antal genstande/dag) • Frekvens (indtag af flere genstande ved samme lejlighed) | <ul style="list-style-type: none"> • Referencegruppe for alkoholindtag anvendt i de inkluderede studier | <ul style="list-style-type: none"> • Sygelighed • Dødelighed |

Uddybning af PICO

Eksponering

Eksponeringen er alkoholindtag, hvor der skelnes mellem alkoholindtag målt i mængde (f.eks. antal genstande/dag) og alkoholindtag målt som frekvens i form af indtag af flere genstande ved samme lejlighed (rusdrikning). Også eksponering målt som instrumentvariable (genotype) er inddraget. I denne rapport defineres 1 genstand som en alkoholmængde på 12,0 g 100 % alkohol. Det fremgår eksplicit i beskrivelsen af de inkluderede studier (Bilag 1), hvorledes eksponeringen er defineret i det pågældende studie. Såfremt der i de inkluderede studier anvendes et andet standardmål for

alkoholmængde i 1 genstand end defineret her i rapporten, er dette fremhævet i beskrivelserne af resultaterne.

Sammenligningsgruppe

Sammenligningsgruppen er den anvendte referencegruppe i de inkluderede studier. Da der er metodiske udfordringer forbundet med valget af referencegruppe i analyser af sammenhænge mellem alkoholindtag og sygelighed/dødelighed er betydningen af referencegruppevalg i de inkluderede studier fremhævet i gennemgangen ved de studier, der har haft dette specifikke fokus.

Udfaldsmål

Helbredsskader forbundet med alkoholindtag begrænses til at omfatte sygelighed og dødelighed. Sygelighed som konsekvens af alkoholindtag er undersøgt ved at se på grupper af sygdomme, hvor der er fundet høj grad af evidens for sammenhængen mellem alkoholindtag og sygdommen (4). Tabel 1 viser en oversigt over de specifikke hjertekarsygdomme, kræfttyper og øvrige udfaldsmål, der er inkluderet i litteraturgennemgangen. Der rapporteres estimer for både sygelighed og dødelighed for de udvalgte hjertekarsygdomme, mens der for de øvrige udfaldsmål ikke er rapporteret særskilt for dødelighed som følge af disse sygdomme. Til perspektivering af de rapporterede relative risici er der, hvor muligt, endvidere for hvert udfaldsmål angivet sygdomsbyrden (ætiologisk fraktion), der kan tilskrives alkoholforbrug. Den ætiologiske fraktion er et udtryk for, hvor stor en andel af byrden i populationen, som ville kunne undgås, hvis alkoholeksponeringen fjernes. I beregningen af den ætiologiske fraktion indgår den relative risiko som et mål, der angiver risikoforholdet for et givent udfald mellem to grupper af eksponerede/ikke-eksponerede, samt forekomsten af den pågældende eksposition. Data om ætiologisk fraktion er ikke søgt systematisk, men er udvalgt på baggrund af anvendeligheden i en dansk kontekst.

Tabel 1. Oversigt over de 16 inkluderede udfaldsmål

| | Inkluderede udfaldsmål |
|-------------------|---|
| Kræft | Brystkræft Bugspytkirtelkræft Leverkræft Mundhule- og svælgræft Spiserørskræft Strubekræft Tyk- og endetarmskræft |
| Hjertekarsygdomme | Atrieflimren Blodprop i hjernen Forhøjet blodtryk Hjerneblødning Iskæmisk hjertesygdom |
| Øvrige sygdomme | Betændelse i bugspytkirtlen Skrumpelever Type 2-diabetes |
| Dødelighed | Dødelighed af alle årsager |

Studiedesign og periode for litteratursøgning

Litteratursøgningen er afgrænset til at omfatte systematiske reviews og meta-analyser publiceret fra 01.01.2010 til 26.11.2019, hvor litteratursøgningen blev afsluttet. Den systematiske litteratursøgning afgrænses således til litteratur udgivet tilbage til 2010, hvor Sundhedsstyrelsens notat, som ligger til grund for de nuværende udmeldinger om genstandsgrænser for alkohol, blev udgivet (6). Denne afgrænsning er valgt, da der siden er udgivet omfattende systematiske reviews og meta-analyser, og der således er fagligt belæg for ikke at søge længere tilbage i tid.

Søgedatabaser og søgetermer

Der er søgt i databaserne Medline, Embase og Cochrane Library. Til den systematiske litteratursøgning blev der udvalgt relevante søgetermer (Subject Headings/MeSH-termer) og fritekstsøgninger for henholdsvis eksponeringen og udfaldsmål (outcomes). Med henblik på at kvalitetssikre relevansen af de udvalgte søgetermer blev de gennemgået af en lægefaglig ekspert i alkoholrelaterede sygdomme, og søgetermer fra et centralt studie på området blev inddraget (58). De anvendte Subject Headings/MeSH-termer blev endvidere tilpasset de enkelte databaser. Endvidere blev der anvendt et søgefilter til at udvælge systematiske reviews og meta-analyser (77). Litteratursøgningen blev udført under supervision af en forskningsbibliotekar fra SDU med stor erfaring i at sikre en systematisk søgning af høj kvalitet. Eksempel på anvendte søgetermer er indsat i Bilag 2.

In- og eksklusionskriterier

Inklusionskriterier

- Studier, hvor studiepopulationen er fra den generelle befolkning: unge mellem 16-18 år, voksne (18+ år) mænd og kvinder, herunder ældre.
- Studier, der har som formål at undersøge betydningen af eksponering for alkohol (målt som mængde eller frekvens) for de i tabel 1 definerede udfaldsmål.
- Artikler skrevet på engelsk, dansk, svensk og norsk.
- Studier, hvor hovedparten af primærstudierne er baseret på studiepopulationer fra Nordamerika, Vesteuropa, Australien eller New-Zealand.
- Systematiske reviews og meta-analyser publiceret i peer-reviewede tidsskrifter fra 2010 og frem.

Eksklusionskriterier

- Studier med alkoholreduktion eller alkoholophør som eksponeringsmål.
- Studier, hvor alkoholeksponeringen er en bestemt alkoholtype, eksempelvis øl eller vin.
- Studier, hvor alkoholeksponeringen ikke er differentieret, eksempelvis "ethvert alkoholindtag sammenlignet med intet alkoholindtag".
- Studier, der undersøger kostfaktorer som eksponeringsmål, herunder alkohol, men hvor alkohol ikke indgår som selvstændig søgeterm i litteratursøgningen.

Procedure for udvælgelse af referencer

Referencerne blev overført til softwareprogrammet Covidence, hvor de i første sorteringsrunde blev screenet for relevans ud fra titel og abstract. Ved næste sorteringsrunde blev de udvalgte referencer screenet for relevans ved læsning i fuldtekst. Udvalgelsen blev foretaget af to reviewere uafhængigt af hinanden. Endvidere er referencelisterne fra centrale publikationer blevet gennemgået for identifikation af relevante referencer, herunder en udførlig australsk retningslinje om sundhedskonsekvenser forbundet med alkoholindtag udarbejdet af the National Health and Medical Research Council fra 2019 (foreløbig version) (72, 78), og identificerede systematiske oversigtsartikler over systematiske reviews (paraplyreviews) blev gennemgået for relevante referencer.

Rapportering af resultater

I Bilag 1 er samtlige inkluderede systematiske reviews beskrevet i forhold til antal inkluderede studier, studiepopulation, eksponeringsdefinition, referencekategori, hovedresultater og studiekonklusion. Endvidere er der for hvert af de udvalgte udfaldsmål (tabel 1) lavet en sammenfatning af resultater på tværs af de inkluderede studier. Da systematiske reviews inden for samme udfaldsmål i høj grad bygger på de samme primære studier, er der i sammenfatningen valgt primært at tage udgangspunkt i det senest publicerede studie, som er beskrevet i detaljer. Øvrige studier på det givne udfaldsmål er i sammenfatningen mere kortfattet beskrevet i forhold til, om resultaterne afviger fra det primært udvalgte studie. Såfremt der foreligger et studie af ældre publiceringsdato, men som er vurderet til at kunne bidrage med mere information end det senest publicerede, er dette valgt. Der er for hvert udfaldsmål redegjort for begrundelsen for valget af det primært beskrevne studie.

Fra den systematiske analyse for the Global Burden of Disease Study 2016 (GBD-studiet) af Griswold et al., 2018 (forfattergruppen GBD 2016 Alcohol Collaborators) publiceret i 2018 (58) er der inkluderet resultater fra dosis-respons meta-analyser for alle udfaldsmål i denne rapport, undtagen bugspytkirtelkræft og dødelighed af alle årsager, som ikke indgår i GBD-studiet. Data på punkttestimater for de relative risici fra dosis-respons meta-analyserne er tilgængelige online (8). På

baggrund af disse data rapporterer vi i denne litteraturgennemgang de estimerede grænser for statistisk signifikante skadelige eller gavnlige associationer for det givne udfaldsmål samt de relative risici for alkoholindtag på henholdsvis 12, 24, 36, 48 og 60 g/dag. Dette svarer til indtag af henholdsvis 1 til 5 genstande/dag i en dansk sammenhæng. Endvidere beskrives i et særskilt afsnit i rapporten resultaterne fra en samlet analyse i GBD-studiet, der estimerer det niveau af alkoholindtag, der minimerer de skadelige konsekvenser af alkoholindtag (58). Selvom dette studie er et af de senest publicerede, har vi ikke valgt analyser fra GBD-studiet som de primært beskrevne, da mere detaljerede meta-analyser med relevante subanalyser var tilgængelige blandt de øvrige identificerede systematiske reviews.

Resultaterne fra systematiske reviews, der undersøger associationen mellem genotype som instrumentvariabel for alkoholindtag og ét eller flere af de inkluderede udfaldsmål, er sammenfattet i et særskilt afsnit, da der er en række forbehold over for resultater fra denne type studier (se diskussionsafsnit).

Kvalitetsvurdering af inkluderede studier

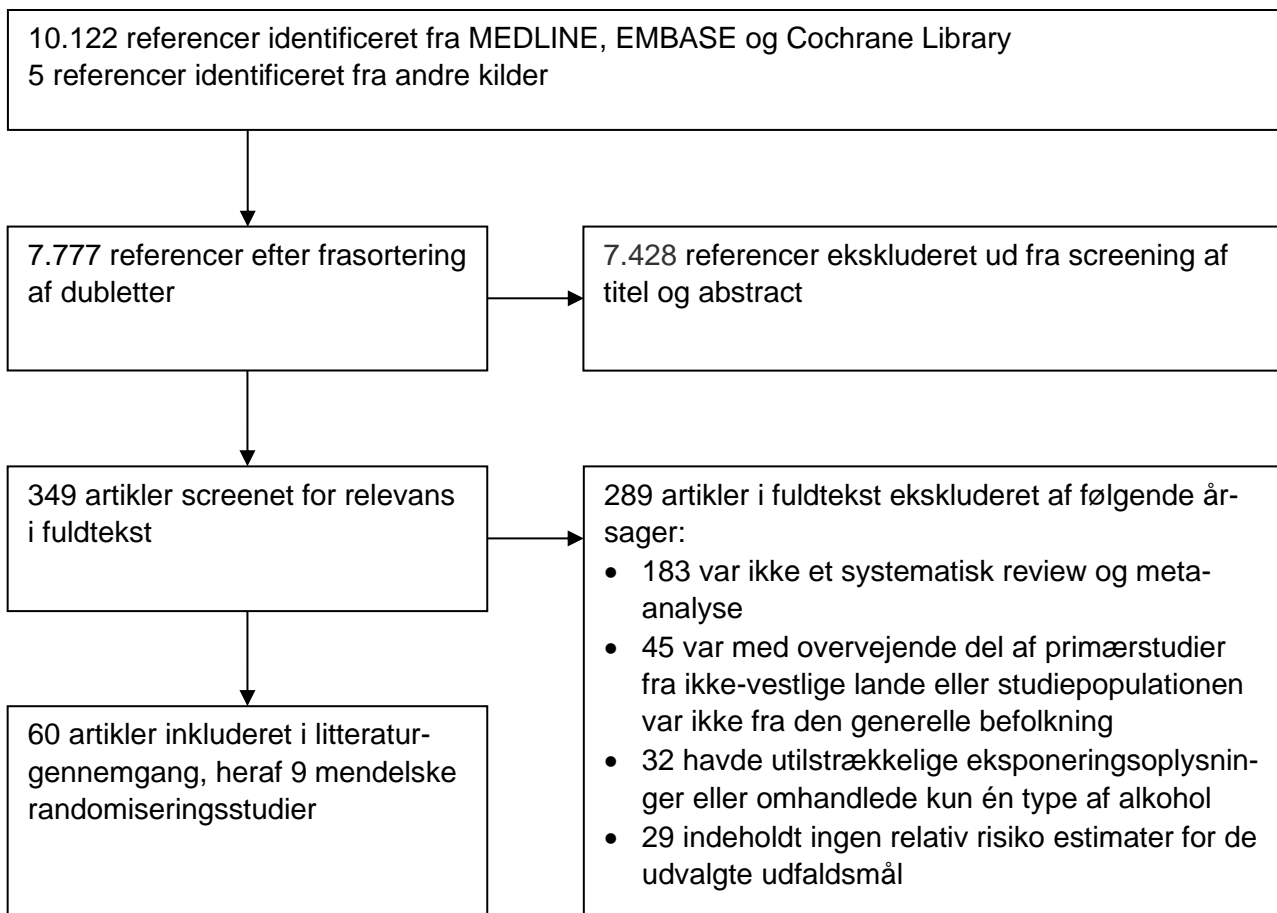
Det primært udvalgte studie for hvert outcome (se beskrivelse ovenfor) er blevet kvalitetsvurderet ved hjælp af AMSTAR II, som er et hyppigt anvendt instrumentet til at vurdere den metodiske kvalitet af systematiske reviews, der er baseret på randomiserede eller ikke-randomiserede studier (79). På baggrund af en vurdering ud fra 16 punkter klassificeres det systematiske review ud fra AMSTAR II som værende af enten kritisk lav, lav, moderat eller høj kvalitet (79).

Resultater

Resultat af litteratursøgning

Litteratursøgningen i de tre databaser resulterede i 7.772 referencer efter frasortering af dubletter, og der blev fra andre kilder identificeret yderligere 5 referencer, som alle var mendelske randomiseringsstudier. Det endelige antal systematiske reviews og meta-analyser, der opfyldte inklusionskriterierne og blev inkluderet i litteraturgennemgangen var 60, inklusiv 9 mendelske randomiserede studier (se figur 2). Årsager til eksklusion af artikler vurderet på fuldtekstniveau var, at artiklen ikke var et systematisk review og meta-analyse (n=183), at en overvejende del af primær-studierne i artiklen var baseret på studiepopulationer fra ikke-vestlige lande eller at studiepopulationen ikke var fra den generelle befolkning (n=45), at der var utilstrækkelige eksponeringsoplysninger eller artiklen omhandlede en bestemt type af alkohol (f.eks. kun vin) (n=32) samt at artiklen ikke indeholdt relativ risiko estimater for ét eller flere af de 16 udvalgte udfaldsmål (n=29).

Figur 2: Flowdiagram for inklusion af artikler vedrørende associationen mellem alkoholindtag og sygelighed eller dødelighed



Alkoholrelaterede helbredskonsekvenser

Kræft

Brystkræft

Seks systematiske reviews og meta-analyser, der undersøgte sammenhængen mellem alkoholindtag og brystkræft hos kvinder, levede op til inklusionskriterierne (7-12). Tre af disse studier analyserede sammenhængen mellem alkoholindtag ved alle niveauer af alkoholindtag og risikoen for brystkræft (7-9), mens de resterende tre studier fokuserede på betydningen af et lille alkoholindtag (10-12). Det systematiske review af Bagnardi et al., 2015 (7) er det senest publicerede systematiske review uden afgrænsning i forhold til alkoholmængden i eksponeringskategorierne. Endvidere indeholder reviewet en række relevante supplerende analyser, hvorfor dette studie primært beskrives. Studiet blev ved gennemgang med AMSTAR II vurderet til at være af kritisk lav kvalitet.

Det systematiske review og meta-analyse af Bagnardi et al., 2015 (7) inkluderede 118 studier, som har undersøgt sammenhængen mellem henholdsvis et lavt, moderat og højt alkoholindtag (defineret som henholdsvis $\leq 12,5$, ≤ 50 og > 50 g alkohol/dag) og risikoen for brystkræft hos kvinder. Referencegruppen bestod af kvinder, der ikke indtog alkohol, og kvinder, der af og til indtog alkohol (occasional drinkers). Meta-analyser baseret på samtlige 118 studier viste, at alle tre niveauer af alkoholindtag var associeret med en øget risiko for brystkræft, og at risikoen øgedes ved stigende alkoholindtag sammenlignet med referencegruppen (lavt alkoholindtag: RR=1,04 (95 % CI: 1,01-1,07), moderat alkoholindtag: RR=1,23 (95 % CI: 1,19-1,28), højt alkoholindtag: RR=1,61 (95 % CI: 1,33-1,94)). Ved opdeling på henholdsvis kohorte og case-kontrol studier sås samme mønster.

Ved opdeling på geografisk område viste meta-analyser baseret på studier fra Europa (i alt n=79 studier) en øget relativ risiko for brystkræft ved et moderat (RR=1,19 (95 % CI: 1,10-1,28) og højt alkoholindtag (RR=1,82 (95 % CI: 1,14-2,89)), mens et lavt alkoholindtag ikke var statistisk signifikant associeret med risikoen for brystkræft (RR=1,03 (95 % CI: 0,98-1,10)).

Bagnardi et al., 2015 konkluderede, at alkoholindtag var associeret med en øget risiko for brystkræft, og at risikoen øgedes ved stigende alkoholindtag. Der var forholdsvis høj heterogenitet på tværs af studier i analyserne af betydningen af et lavt alkoholindtag, hvorfor disse estimater skal tolkes med en vis forsigtighed (7).

Resultaterne fra Bagnardi et al., 2015 (7) er i overensstemmelse med resultaterne fra det systematiske review og meta-analyser af Zeisser et al., 2014 (9), der inkluderede 60 studier. Studiet fokuserede specifikt på betydningen af den bias, som kan opstå ved inklusion af personer med et tidligere alkoholindtag eller personer, der af og til drikker alkohol, i referencegruppen af afholdende personer. Baseret på en serie af meta-analyser, hvor der blev taget højde for disse potentielle kilder til bias, blev der konsistent fundet en øget relativ risiko for brystkræft ved lavt alkoholindtag (1,5-24 g/dag). Ligeledes var alkoholindtag på mere end 2 genstande/dag også associeret med øget relativ risiko for brystkræft. Der var betydelig heterogenitet i estimaterne på tværs af studier (9).

I overensstemmelse med ovenstående studier viste dosis-respons meta-analyser fra GBD-studiet af Griswold et al., 2018 (8) en signifikant øget relativ risiko for brystkræft, som steg med stigende alkoholindtag, uden en nedre grænse for den øgede risiko sammenlignet med referencegruppen (8) (58). De estimerede relative risici ved henholdsvis 1 til 5 genstande/dag (af 12 g alkohol) var: 1 genstand/dag: RR=1,15 (95 % CI: 1,06-1,25), 2 genstande/dag: RR=1,28 (95 % CI: 1,17-1,38), 3 genstande/dag: RR=1,37 (95 % CI: 1,25-1,49), 4 genstande/dag: RR=1,47 (95 % CI: 1,33-1,61), 5 genstande/dag: RR=1,50 (95 % CI: 1,31-1,70) (8).

Tre systematiske reviews og meta-analyser havde specifikt fokus på betydningen af et lavt alkoholindtag for udviklingen af brystkræft (10-12). Choi et al., 2018 (10) fandt i meta-analyser baseret på kohortestudier en øget relativ risiko for udvikling af brystkræft associeret med henholdsvis meget lavt alkoholindtag ($\leq 0,5$ genstand/dag, RR=1,04 (95 % CI: 1,01-1,07)), lavt alkoholindtag (≤ 1 genstand/dag, RR=1,09 (95 % CI: 1,06-1,12)) og moderat alkoholindtag (1-2 genstande/dag, RR=1,13 (95 % CI: 1,11-1,15)). I dette studie defineres 1 genstand som 12,5 g alkohol og svarer derfor omtrent til 1 genstand i en dansk kontekst. Der var overordnet lav heterogenitet i analyserne på tværs af studier (hhv. $I^2=3,7\%$, $32,8\%$ og $0,0\%$) (10). Resultaterne fra Choi et al., 2018 (10) er i overensstemmelse med resultaterne fra Bagnardi et al., 2013 (11) og Seitz et al., 2012 (12), der ligeledes rapporterede statistisk signifikant øget risiko for brystkræft ved lavt alkoholindtag ($\leq 12,5$ g alkohol/dag). Der var dog høj heterogenitet på tværs af studierne ($I^2 > 50\%$) i meta-analyserne i begge disse systematiske reviews (11, 12).

Drikkemønster

Der er ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser af drikkemønsterets betydning for risikoen for udvikling af brystkræft. I et review af Shield et al., 2016 (80) rapporteredes, at den epidemiologiske evidens vedrørende drikkemønsterets betydning for udvikling af brystkræft er begrænset og inkonsistent. Der kan således ikke konkluderes på, hvorvidt drikkemønster har en selvstændig betydning for risikoen for udvikling af brystkræft.

Sygdomsbyrde

I et studie af Schütze et al., 2011 (81) estimeredes den ætiologiske fraktion for brystkræft i Danmark som følge af alkoholindtag. Studiet viste, at alkoholindtag er medvirkende til 6 % (95 % CI: 3 % -10 %) af alle tilfælde af brystkræft blandt kvinder på 15 år eller derover i Danmark. Disse tilfælde kunne således potentielt undgås ved eliminering af alkoholindtag (81).

I overensstemmelse hermed estimerede Andersson et al., 2018 (82), at 6,5 % af alle post-menopausale tilfælde af brystkræft i Danmark ville kunne undgås ved eliminering af alkoholindtag.

En undersøgelse af forekomsten af alkoholrelaterede dødsfald i Danmark i 2010 estimerede, at ud af 1.257 dødsfald som følge af brystkræft blandt kvinder kunne 177,7 dødsfald (14,1 %) henføres til indtag af alkohol. Blandt disse havde 116 (65 %) et alkoholindtag, der var større end højrisikogrænsen (14 genstande per uge) (70).

Opsamling

Bagnardi et al., 2015 (7) rapporterede en stigende relativ risiko for brystkræft med stigende alkoholindtag. Risikoen var signifikant øget ved alle niveauer af alkoholindtag: ved et indtag på op til ca. 1 genstand/dag var RR=1,04 (95 % CI: 1,01-1,07), ved et indtag på ca. 1-4 genstande/dag var

RR=1,23 (95 % CI: 1,19-1,28) og ved et indtag på over ca. 4 genstande/dag var RR=1,61 (95 % CI: 1,33-1,94) (7). Resultaterne var konsistente på tværs af de øvrige inkluderede studier, og der blev ikke fundet en nedre grænse for den øgede risiko for brystkræft i relation til alkoholindtag (7-12).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikke-mønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for brystkræft.

Det blev estimeret, at alkoholindtag var medvirkende til 6 % af brystkræfttilfælde hos kvinder i Danmark (81, 82), mens et andet studie pegede på, at 14 % af alle dødsfald som følge af brystkræft i Danmark i 2010 kunne henføres til indtag af alkohol (70).

Bugspytkirtelkræft

Seks systematiske reviews og meta-analyser blev inkluderet i vurderingen af sammenhængen mellem alkoholindtag og risikoen for bugspytkirtelkræft (7, 10, 13-16). Wang et al., 2016 (13) er det studie, der nedenfor er primært beskrevet, da det var det største studie med de mest detaljerede analyser. Studiet blev ved gennemgang med AMSTAR II vurderet til at være af lav kvalitet.

Det systematiske review og meta-analyse af Wang et al., 2016 (13) inkluderede 19 prospektive studier med 21 kohorter med i alt 4.211.129 deltagere med en opfølgningstid fra 3 til 30 år. De enkelte studier havde varierende antal deltagere – fra 7.132 til 1.290.000 og der blev observeret i alt 11.846 tilfælde af bugspytkirtelkræft i observationsperioden. Meta-analyserne undersøgte sammenhængen mellem alkoholindtag og risiko for udvikling af bugspytkirtelkræft. Referencegruppen var dem med lavest alkoholindtag. Informationer om alkoholindtag blev omregnet til antal g alkohol/dag og de individuelle informationer om indtag inddelt i grupper: lavt indtag: 0-<12 g, moderat indtag: 12-<24 g, højt indtag: ≥24 g. Herudover blev der analyseret for ikke-lineære sammenhænge og kønsforskelle. For mænds vedkommende blev der fundet en statistisk grænsesignifikant forøgelse af risiko for bugspytkirtelkræft i gruppen med højt alkoholindtag (RR=1,18 (95 % CI: 1,00-1,39, p=0,045)), mens der ikke var en øget risiko blandt kvinder. I en samlet analyse for både mænd og kvinder var det igen kun blandt personer med et højt alkoholindtag, der blev observeret en øget risiko for udvikling af bugspytkirtelkræft (lavt alkoholindtag: RR=0,97 (95 % CI: 0,89-1,05), moderat alkoholindtag: RR=0,98 (95 % CI: 0,93-1,03), højt alkoholindtag: RR=1,15 (95 % CI: 1,06-1,25)). I en dosis-respons analyse rapporteredes, at der var en tendens til stigende risiko med stigende alkoholindtag ved indtag over 15 g/dag.

Samlet set viste studiet, at lavt til moderat alkoholindtag ikke var associeret med risiko for bugspytkirtelkræft, men at der var en øget risiko for bugspytkirtelkræft blandt dem med et højt alkoholindtag (≥24 g/dag). En dosis-respons analyse viste en øget risiko ved alkoholindtag på 15 g/dag eller derover (13).

Korc et al. (14) foretog et systematisk review og meta-analyse i 2017, som inkluderede to studier med 1.480.883 deltagere og i alt 7.847 tilfælde af bugspytkirtelkræft. Deltagere med et stort alkoholindtag (3 genstande/dag eller mere) havde en øget risiko for bugspytkirtelkræft (RR=1,29 (95 % CI: 1,20-1,38)) sammenlignet med dem, der aldrig havde drukket (14).

I det systematiske review og meta-analyse af Lu et al. fra 2017 (15) var fokus på sammenhængen mellem ernæringsmønster og risiko for udvikling af bugspytkirtelkræft. Der blev ikke rapporteret detaljerede sammenhænge mellem alkoholindtag og risiko for bugspytkirtelkræft, men kun i grove grupperinger af alkoholindtag. Analysen viste en øget risiko for udvikling af bugspytkirtelkræft blandt dem, der drak mest, sammenlignet med dem, der drak mindst (OR=1,28 (95 % CI: 1,10-1,48)), mens et let-moderat alkoholindtag var forbundet med en lidt lavere risiko for bugspytkirtelkræft sammenlignet med gruppen, der slet ikke drak alkohol (OR=0,90 (95 % CI: 0,83-0,98)) (15).

Tramacere et al., 2010 (16) foretog en meta-analyse af 21 case-kontrol studier og 11 kohortestudier. Studiet bekræfter tidligere fund, idet den samlede risiko for dem, der havde et moderat alkoholindtag (defineret som et forbrug på < 3 genstande/dag) havde en lidt mindre risiko for udvikling af bugspytkirtelkræft sammenlignet med dem, der ikke drak alkohol (RR=0,92 (95 % CI: 0,86-0,97)). Til gengæld havde dem, der drak ≥ 3 genstande/dag en lidt højere risiko (RR=1,22 (95 % CI: 1,12-1,34)). Der var ikke forskel på mænd og kvinder. Den bedste model for sammenhængen

mellem alkoholindtag og risiko for bugspytkirtelkræft var ikke lineær. Samlet set konkluderer Tramacere et al., 2010, at indtag af 3 genstande/dag eller mere var forbundet med en cirka 20 % øget risiko for udvikling af bugspytkirtelkræft (16).

Bagnardi et al., 2015 (7) analyserede i alt 39 kohorte, case-kontrol og nested case-kontrol studier og fandt ligesom de øvrige refererede studier, at deltagere med et lille alkoholindtag eller moderat alkoholindtag ikke havde nogen øget risiko for bugspytkirtelkræft, mens dem, der havde et alkoholindtag på mere end 50 g alkohol/dag, havde en let øget risiko for bugspytkirtelkræft (RR=1,19 (95 % CI: 1,11-1,28)) (7).

Choi et al., 2018 (10) fokuserede på sammenhængen mellem let og moderat alkoholindtag og risiko for bugspytkirtelkræft. De fem inkluderede kohortestudier bekræftede, at et lille eller moderat alkoholindtag op til 2 genstande/dag ikke havde nogen effekt på risikoen for at udvikle bugspytkirtelkræft. Der var ikke forskel på mænd og kvinder (10).

Sygdomsbyrde

Tramacere et al., 2010 estimerede, at alkohol er årsag til 2-5 % af alle tilfælde af bugspytkirtelkræft i populationer, som har en prævalens af stort alkoholindtag på 10-15 % (16).

Maisonneuve et al. 2015 (83) beregnede på baggrund af et systematisk review den ætiologiske fraktion af forskellige risikofaktorer for udvikling af bugspytkirtelkræft. De fandt, at et alkoholindtag på 30 g alkohol/dag eller mere var forbundet med en 20 % øget risiko for bugspytkirtelkræft. Den ætiologiske fraktion for alkohol i relation til udvikling af bugspytkirtelkræft blev beregnet til mindre end 9 % mens den risikofaktor, der havde den højeste ætiologiske fraktion, var rygning (11-32 %). Disse estimater er baseret på studier fra hele verden og dermed ikke nødvendigvis repræsentative for Danmark.

Praud et al., 2016 (84) analyserede data fra hele verden vedrørende antal kræfttilfælde, herunder mere specifikt bugspytkirtelkræft. Herudover er der inddraget oplysninger fra WHO Global Survey on Alcohol and Health og inddraget estimaterne for RR fra Bagnardi et al., 2015 (7) med henblik på at estimere alkoholrelaterede ætiologiske fraktioner. Dette er gjort for hele verden samlet, men også opdelt for de enkelte WHO-regioner. For Europas vedkommende fandt man en ætiologisk fraktion for bugspytkirtelkræft på 3,8 % (5,8 % for mænd og 1,7 % for kvinder). Der er ikke specifikke estimater for enkelte lande.

En undersøgelse af forekomsten af alkoholrelaterede dødsfald i Danmark i 2010 estimerede, at ud af de 469 og 446 dødsfald, som skete blandt henholdsvis mænd og kvinder i 2010 på grund af bugspytkirtelkræft, kunne 26,6 (2,2 %) og 9,8 (5,7 %) dødsfald henføres til indtag af alkohol (70).

Drikkemønster

Der er ikke identificeret meta-analyser af sammenhængen mellem drikkemønster og udvikling af bugspytkirtelkræft. Gupta et al., 2010 (85) analyserede alkoholindtag, varighed og drikkemønster i relation til udvikling af bugspytkirtelkræft i et populationsbaseret studie. Hos dem, der havde angivet et drikkemønster af rusdrikning (indtagelse af 5 genstande eller mere ved en enkelt lejlighed), var der en øget risiko for bugspytkirtelkræft (OR=3,5 (95 % CI: 1,6-7,5)) (85). Der er imidlertid tale om et enkeltstående studie.

Opsamling

Wang et al., 2016 (13) rapporterede, at der ikke var nogen ændret relativ risiko for bugspytkirtelkræft ved et alkoholindtag på under 2 genstande/dag (under 1 genstand/dag: RR=0,97 (95 % CI: 0,89-1,05), 1-<2 genstande/dag: RR=0,98 (95 % CI: 0,93-1,03)), mens et alkoholindtag på 2 genstande/dag eller derover var forbundet med en øget relativ risiko for bugspytkirtelkræft (RR=1,15 (95 % CI: 1,06-1,25)). Ved opdeling på køn havde mænd en grænsesignifikant øget relativ risiko ved et forbrug på 2 genstande/dag eller derover (RR=1,18 (95 % CI: 1,00-1,39, p=0,045)), mens der hos kvinder ikke var en øget relativ risiko. En dosis-respons meta-analyse samlet for mænd og kvinder viste en øget risiko ved alkoholindtag på 15 g/dag (1,25 genstand/dag) eller derover (13). De øvrige inkluderede studier viste i overensstemmelse hermed, at der ikke var en øget risiko for bugspytkirtelkræft ved et lavt alkoholindtag, mens der var en øget risiko ved et alkoholindtag på ca. 3-4 genstande/dag og derover (7, 10, 14-16); to studier pegede på en reduceret risiko for bugspytkirtelkræft ved et let til moderat alkoholindtag (15, 16).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for bugspytkirtelkræft.

Den væsentligste risikofaktor for udvikling af bugspytkirtelkræft er rygning (14, 83). Alkohol er kun årsag til en mindre del af tilfælde af bugspytkirtelkræft. Et europæisk estimat tyder på, at den andel af bugspytkirtelkræft, der er forårsaget af alkohol, er 3,8 % (5,8 % for mænd og 1,7 % for kvinder) (84). En dansk undersøgelse peger på, at henholdsvis 2,2 % og 5,7 % af alle dødsfald som følge af bugspytkirtelkræft blandt mænd og kvinder i Danmark i 2010 kunne henføres til indtag af alkohol (70).

Leverkræft

Fire systematiske reviews og meta-analyser (7, 8, 10, 17) levede op til inklusionskriterierne og blev inkluderet i vurderingen af sammenhængen mellem alkoholindtag og risiko for udvikling af leverkræft. Det systematiske review og meta-analyse af Chuang et al., 2015 (17) er valgt som det primært beskrevne studie, da det er det studie, der inkluderede det største antal cases og studier samt rapporterede den mest detaljerede kategorisering af alkoholindtag. Studiet blev ved gennemgang med AMSTAR II vurderet til at være af kritisk lav kvalitet.

I en stor meta-analyse af i alt 112 publikationer med 27 kohorte-studier og 63 case-kontrol studier af Chuang et al., 2015 (17) blev sammenhængen mellem alkoholindtag og risiko for leverkræft undersøgt. Referencegruppen bestod af personer, der aldrig indtog alkohol, eller som indtog alkohol med en lav hyppighed (low-frequency drinking). Der var en overvægt af asiatiske studier, men i en subgruppe-analyse syntes det ikke at have større betydning for den dosisafhængige sammenhæng mellem alkoholindtag og risiko for leverkræft. Både deltagere, der tidligere havde indtaget alkohol, og den samlede gruppe af alkoholbrugere havde en øget risiko for leverkræft. Ved analyser af dosis-respons effekten fandt Chuang et al., 2015, at dem, der havde et alkoholindtag på 12 g alkohol/dag svarende til 1 genstand/dag, havde en RR på 1,08 (95 % CI: 1,04-1,11), 25 g/dag: RR=1,19 (95 % CI: 1,12-1,27), 50 g/dag: RR=1,54 (95 % CI: 1,36-1,74), 75 g/dag: RR=2,14 (95 % CI: 1,74-2,62), 100 g/dag: RR=3,21 (95 % CI: 2,34-4,40), og dem, der drak 125 g/dag svarende til cirka 10 genstande/dag, havde en RR på 5,20 (95 % CI: 3,25-8,29). Kvinder så ud til at have lidt højere relativ risiko ved et givet alkoholindtag end mænd.

Undersøgelsen konkluderede, at et stigende alkoholindtag var associeret med en øget risiko for leverkræft. Indtag på 1 genstand/dag er associeret med en 1,1 gang øget risiko for leverkræft og kvinder havde en lidt højere risiko i forhold til mænd. Undersøgelsen viser desuden en synergi mellem alkohol og virusbetinget leverbetændelse. Deltagere uden leverbetændelse havde en statistisk signifikant øget risiko for leverkræft, hvis de indtog mere end 3 genstande/dag (17).

Bagnardi et al., 2015 (7) analyserede i alt 36 kohorte, case-kontrol og nested case-kontrol studier fra forskellige geografiske områder. Der indgik i alt 8.879 tilfælde af leverkræft i grupperne med alkoholindtag og 4.086 tilfælde af leverkræft i referencegruppen. I dette studie fandt Bagnardi et al., 2015 en stigende risiko for leverkræft med stigende alkoholindtag. Det var dog først en signifikant øget risiko i gruppen med et indtag på mere end 50 g alkohol/dag (RR=2,07 (95 % CI: 1,66-2,58)). Der så ud til at være en kurvelineær sammenhæng mellem alkoholindtag og risiko for leverkræft. Der var ikke forskel på risikoen for mænd og kvinder, ligesom der ikke så ud til at være væsentlige forskelle i risikoen mellem studier fra forskellige geografiske områder. Studiet konkluderede, at der var en dosis-afhængig øget risiko for leverkræft især hos de personer, der havde et højt alkoholindtag (7).

Choi et al., 2018 (10) fokuserede på sammenhængen mellem let og moderat alkoholindtag og risiko for leverkræft. Meta-analyse af to inkluderede kohortestudier viste, at et lille eller moderat alkoholindtag op til 2 genstande/dag ikke havde nogen effekt eller kun var grænsesignifikant associeret med risikoen for at udvikle leverkræft (10).

GBD-studiet af Griswold et al., 2018 (8) viste en stigende relativ risiko for leverkræft med stigende alkoholindtag med en statistisk signifikant øget risiko for leverkræft ved et alkoholindtag på 42 g/dag eller derover (svarende til lidt under 4 genstande). Ved et alkoholindtag på 12 g/dag var der

en RR på 1,07 (95 % CI: 0,94-1,21), 24 g/dag: RR=1,14 (95 % CI: 0,91-1,39), 36 g/dag: RR=1,22 (95 % CI: 0,97-1,52), 48 g/dag: RR=1,31 (95 % CI: 1,03-1,65), 60 g/dag: RR=1,37 (95 % CI: 1,05-1,78) og bekræfter dermed de øvrige studier (8).

Sygdomsbyrde

Baecker et al., 2018 (86) beregnede ætiologiske fraktioner for seks risikofaktorer for udvikling af leverkræft. For risikofaktoren alkohol anvendte Baecker et al., 2018 de estimerede RR, der blev estimeret i en stor meta-analyse af Chuang et al., 2015 (17), som er refereret ovenfor. Disse estimater blev kombineret med incidensrater for leverkræft og oplysninger om fordeling af alkoholindtag i en lang række lande. På baggrund heraf blev ætiologiske fraktioner beregnet i forskellige geografiske regioner. For Vesteuropa fandt man en ætiologisk fraktion for alkohol på 30 %, mens resten var fordelt mellem hepatitis B (12 %) og C (15 %), rygning (12 %), overvægt (20 %) og diabetes (5 %). Der var ikke forskel på den ætiologiske fraktion for alkohol mellem mænd og kvinder.

På baggrund af helbredsregistre i de nordiske lande, survey-baserede oplysninger om fordeling af alkoholindtag i befolkningerne og risikoestimer fra Bagnardi et al., 2015 (7) beregnede Anderson et al., 2018 (82) ætiologiske fraktioner for leverkræft. De estimerede, at 6,1 % af alle tilfælde af leverkræft kunne undgås, hvis alkoholindtag blev elimineret.

Praud et al., 2016 (84) analyserede data fra hele verden vedrørende antal kræfttilfælde. Herudover er der inddraget oplysninger fra WHO Global Survey on Alcohol and Health og inddraget estimaterne for RR fra Bagnardi et al., 2015 (7) med henblik på at estimere alkoholrelaterede ætiologiske fraktioner. Dette er gjort for hele verden samlet, men også opdelt for de enkelte WHO-regioner. For Europas vedkommende fandt man en ætiologisk fraktion for leverkræft på 14,5 % (13,9 % for mænd og 15,7 % for kvinder). Der er ikke specifikke estimater for enkelte lande (84).

Whiteman et al., 2016 (87) foretog et systematisk review af studier af ætiologiske fraktioner for en lang række tilstande og risikofaktorer. For leverkræft blev der fundet 14 studier, der rapporterede ætiologiske fraktion for alkohol hos mænd og 16 studier for kvinder. Der var stor geografisk variation med de laveste ætiologiske fraktioner observeret i et sydkoreansk studie og de højeste for mænds vedkommende i et tysk studie (35 %) og for kvinders vedkommende i et spansk studie (31 %).

Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration (88) fandt ligeledes en ætiologisk fraktion af alkoholrelateret leverkræft på 32 %.

En undersøgelse af forekomsten af alkoholrelaterede dødsfald i Danmark i 2010 estimerede, at ud af de 240 og 152 dødsfald, som skete blandt henholdsvis mænd og kvinder i 2010 på grund af leverkræft, kunne henholdsvis 43,7 (18,2 %) og 14,8 (9,8 %) dødsfald henføres til indtag af alkohol (70).

Drikkemønster

Der er ikke identificeret studier, som har beregnet separate estimater af forskellige drikkemønstre.

Opsamling

Chuang et al., 2015 (17) rapporterede en dosisafhængig øget relativ risiko for leverkræft med stigende alkoholindtag. Risikoen var statistisk signifikant øget ved et indtag på 1 genstand/dag eller mere (1 genstand/dag: RR=1,08 (95 % CI: 1,04-1,11), ca. 2 genstande/dag: RR=1,19 (95 % CI: 1,12-1,27), ca. 4 genstande/dag: RR=1,54 (95 % CI: 1,36-1,74), ca. 6 genstande/dag: RR=2,14 (95 % CI: 1,74–2,62), ca. 8 genstande/dag: RR=3,21 (95 % CI: 2,34-4,40), ca. 10 genstande/dag: RR=5,20 (95 % CI: 3,25-8,29)) (17). De øvrige identificerede studier viste ligeledes en stigende risiko for leverkræft med stigende alkoholindtag, men fandt først en statistisk signifikant øget risiko for leverkræft ved et alkoholindtag på cirka 4 genstande/dag eller derover (7, 8, 10). Der var ikke større forskelle i risici mellem mænd og kvinder.

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikke-mønstret har en selvstændig betydning for risikoen for leverkræft.

I europæiske og skandinaviske studier kunne alkoholindtaget forklare ca. 6 til 30 % af tilfælde af leverkræft (70, 82, 84, 86-88).

Mundhule- og svælgkræft

Syv systematiske reviews og meta-analyser af sammenhængen mellem alkoholindtag og risikoen for mundhule- og svælgkræft levede op til inklusionskriterierne (7, 8, 10, 11, 18-20). I nedenstående sammenfatning beskrives primært studiet af Bagnardi et al., 2015 (7), da dette studie inkluderer det højeste antal primærstudier samt indeholder en række relevante supplerende analyser af relevans for denne litteraturgennemgang. Studiet blev ved gennemgang med AMSTAR II vurderet til at være af kritisk lav kvalitet.

Det systematiske reviewstudie af Bagnardi et al., 2015 (7) inkluderede 52 studier (47 case-kontrol og 5 kohortestudier), som har undersøgt sammenhængen mellem henholdsvis et lavt, moderat og højt alkoholindtag (defineret som henholdsvis $\leq 12,5$, ≤ 50 og > 50 g alkohol/dag) og risikoen for mundhule- og svælgkræft blandt mænd og kvinder med data tilgængeligt fra i alt 18.837 personer med mundhule- og svælgkræft. Referencegruppen bestod af personer, der ikke indtog alkohol og personer, der af og til indtog alkohol. Meta-analyser baseret på samtlige 52 studier viste, at moderat og højt alkoholindtag var associeret med øget relativ risiko for mundhule- og svælgkræft, og at risikoen øgedes ved stigende alkoholindtag sammenlignet med referencegruppen. Der var en tendens til en øget risiko ved lavt alkoholindtag (RR=1,13 (95 % CI: 1,00-1,26)) og statistisk signifikant øget risiko ved moderat alkoholindtag (RR=1,83 (95 % CI: 1,62-2,07)) og højt alkoholindtag (RR=5,13 (95 % CI: 4,31-6,10)). Ved opdeling på henholdsvis kohorte og case-kontrol studier sås en signifikant øget risiko ved lavt alkoholindtag i case-kontrol studierne, men ikke i kohortestudierne, samt en øget risiko ved moderat alkoholindtag i begge studietyper.

Ved opdeling på køn viste meta-analyser for mænd en øget relativ risiko for mundhule- og svælgkræft for alle tre niveauer af alkohol, og at risikoen øgedes ved stigende alkoholindtag sammenlignet med referencegruppen (lavt alkoholindtag: RR=1,20 (95 % CI: 1,06-1,35), moderat alkoholindtag: RR 2,01 (95 % CI: 1,69-2,40) og højt alkoholindtag: RR=5,33 (95 % CI: 4,28-6,63)). For kvinder viste meta-analyserne en øget relativ risiko ved et moderat alkoholindtag (RR=1,67 (95 % CI: 1,25-2,22)) og højt alkoholindtag (RR=5,70 (95 % CI: 3,75-8,66)), men ikke ved et lavt (RR=1,00 (95 % CI: 0,78-1,27)). Imidlertid var test for forskel i estimaterne i forhold til køn ikke statistisk signifikant.

Ved opdeling på geografisk område viste meta-analyser baseret på studier fra Europa (n=18 studier) en øget relativ risiko for mundhule- og svælgkræft ved et moderat (RR=1,51 (95 % CI: 1,22-1,89)) og et højt alkoholindtag (RR=5,41 (95 % CI: 3,79-7,72)), mens et lavt alkoholindtag ikke var statistisk signifikant associeret med risikoen for mundhule- og svælgkræft (RR=0,95 (95 % CI: 0,80-1,12)).

Samlet set viste studiet, at et moderat og højt alkoholindtag var associeret med en øget relativ risiko for at udvikle mundhule- og svælgkræft for mænd og kvinder samlet, og at der var en tendens til en øget risiko ved et lavt alkoholindtag. Ved opdeling på køn var et lavt, moderat og højt alkoholindtag associeret med en øget relativ risiko for at udvikle mundhule- og svælgkræft hos mænd, mens et moderat og højt alkoholindtag hos kvinder var associeret med en øget relativ risiko (7).

I GBD-studiet af Griswold et al., 2018 (8, 58), sås en signifikant øget relativ risiko for lunge- og mundhulekræft ved et alkoholindtag på 11 g alkohol/dag eller derover for begge køn sammenlignet med referencegruppen. Dette svarer til ca. 1 genstand/dag i en dansk kontekst. Ligeledes sås der for kræft i svælg og næsesvælg en signifikant øget relativ risiko ved ethvert alkoholindtag for begge køn (8).

Et systematisk review og meta-analyse af Bagnardi et al., 2013 (11) har specifikt haft fokus på betydningen af et lavt alkoholindtag ($\leq 12,5$ g alkohol/dag) for mundhule- og svælgkræft. Studiet inkluderede 23 studier. I overensstemmelse med resultaterne fra Bagnardi et al., 2015 (7) blev der fundet en statistisk signifikant association ved et lavt alkoholindtag for mænd (RR=1,20 (95 % CI: 1,06-1,36)), men ikke for kvinder (RR=1,09 (95 % CI: 0,89-1,34)) (11).

Ligeledes undersøgte Choi et al., 2018 (10) i et systematisk review og meta-analyse betydningen af meget lavt alkoholindtag ($\leq 0,5$ genstand/dag), lavt alkoholindtag (≤ 1 genstand/dag) og moderat alkoholindtag (1-2 genstande/dag) for udvikling af mundhule- og svælgkræft, hvor 1 genstand var defineret som 12,5 g alkohol. I dette studie er der kun inkluderet kohortestudier (n=5). Der var ingen estimater for meget lavt alkoholindtag. Analyserne viste ingen statistisk signifikant association ved lavt og moderat alkoholindtag for mænd (lavt alkoholindtag: RR=0,89 (95 % CI: 0,79-1,00), moderat alkoholindtag: RR=1,04 (95 % CI: 0,93-1,17)). For kvinderne viste analyserne en statistisk signifikant sammenhæng ved et moderat alkoholindtag (RR=1,18 (95 % CI: 1,05-1,33)), men ikke ved et lavt alkoholindtag (RR=0,95 (95 % CI: 0,75-1,19)), for udvikling af mundhule- og svælgkræft (10).

Studierne af Tramacere et al., 2010, Turati et al., 2010 og Turati et al., 2013 (18-20) har med udgangspunkt i en fælles litteratursøgning beskrevet betydningen af alkoholindtag for henholdsvis mundhule- og svælgkræft samlet set (18) og hver for sig (19). Studierne har undersøgt associationen mellem henholdsvis lavt alkoholindtag ($\leq 12,5$ g alkohol/dag) og højt alkoholindtag (≥ 50 g alkohol/dag) og risikoen for mundhule- og svælgkræft. Langt størstedelen af de inkluderede primærstudier var case-kontrol studier. Referencegruppen var i alle tre studier personer, der ikke eller af og til indtog alkohol.

Analyserne fra studiet af Tramacere et al., 2010 (18) viste modsat Bagnardi et al., 2015 en statistisk signifikant association for mundhule- og svælgkræft ved lavt alkoholindtag (RR=1,21 (95 % CI: 1,10-1,33)) samlet for mænd og kvinder. I overensstemmelse med Bagnardi et al., 2015 finder Tramacere et al., 2010 en statistisk signifikant association ved højt alkoholindtag (RR=5,24 (95 % CI: 4,36-6,30)). Dosis-respons meta-analyser viste en statistisk signifikant øget relativ risiko ved alle undersøgte niveauer, og at risikoen øgedes ved stigende alkoholindtag (18).

Studiet af Turati et al., 2010 (19) undersøgte associationen mellem alkoholindtag og henholdsvis mundhule- og svælgkræft separat. Analyserne viste en statistisk signifikant association for lavt alkoholindtag for mundhulekræft, men ikke for svælgkræft (mundhulekræft: RR=1,17 (95 % CI: 1,01-1,35), svælgkræft: RR=1,23 (95 % CI: 0,87-1,73)). Endvidere viste analyserne en statistisk signifikant association med et højt alkoholindtag for både mundhule- og svælgkræft (mundhulekræft: RR=4,64 (95 % CI: 3,78-5,70), svælgkræft: RR=6,62 (95 % CI: 4,72-9,29)). Dosis-respons analyser viste en statistisk signifikant øget risiko ved alle undersøgte niveauer, og at risikoen øgedes ved stigende alkoholindtag for både mundhule- og svælgkræft (19).

Studiet af Turati et al., 2013 (20) tog også udgangspunkt i litteratursøgningen af Tramacere et al., 2010 (18), men anvendte data fra yderligere fem studier. Studiet undersøgte betydningen af moderat alkoholindtag (1-2 genstande/dag, hvor 1 genstand var defineret som 12,5 g alkohol) og højt alkoholindtag (≥ 4 genstande/dag) for mundhule- og svælgkræft. I overensstemmelse med Bagnardi et al., 2015 (7) viste analyserne af Turati et al., 2013 (20) en statistisk signifikant association med moderat og højt alkoholindtag og øget risiko for udvikling af mundhule- og svælgkræft (moderat alkoholindtag: RR=1,36 (95 % CI: 1,20-1,54), højt alkoholindtag: RR=5,40 (95 % CI: 4,49-6,50)). Dette gjaldt også efter restriktion til ikke-asiatiske studier. Ved opdeling på køn viste meta-analyser for mænd en statistisk signifikant øget relativ risiko for mundhule- og svælgkræft ved moderat alkoholindtag, men ikke for kvinder (moderat alkoholindtag; mænd: RR=1,28 (95 % CI: 1,08-1,51), kvinder: RR=1,17 (95 % CI: 0,92-1,49)) (20).

Drikkemønster

Der er ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser af drikkemønsterets betydning for risikoen for mundhule- og svælgkræft. Der kan således ikke konkluderes på, hvorvidt drikkemønster har en selvstændig betydning for risikoen for udvikling af mundhule- og svælgkræft.

Sygdomsbyrde

I et studie af Andersson et al., 2018 estimeredes den ætiologiske fraktion for mundhule- og svælgkræft i Danmark som følge af alkoholindtag. Studiet viste, at alkoholindtag var medvirkende til 30 % af alle tilfælde af mundhule- og svælgkræft i Danmark. Disse tilfælde kunne således potentielt undgås ved eliminering af alkoholindtag (82).

En undersøgelse af forekomsten af alkoholrelaterede dødsfald i Danmark i 2010 estimerede, at ud af de 255 og 97 dødsfald, som skete blandt henholdsvis mænd og kvinder i 2010 på grund af mundhule- og svælgkræft, kunne henholdsvis 146 (57,2 %) og 34,7 (35,7 %) dødsfald henføres til indtag af alkohol (70).

Opsamling

Bagnardi et al., 2015 (7) rapporterede, at et stigende alkoholindtag var associeret med en stigende relativ risiko for mundhule- og svælgkræft. Der var en øget risiko ved et alkoholindtag på ca. 1-4 genstande/dag (RR=1,83 (95 % CI: 1,62-2,07)) og over ca. 4 genstande/dag (RR=5,13 (95 % CI: 4,31-6,10)). Der var derudover en tendens til en øget risiko ved et lavt alkoholindtag på op til ca. 1 genstand/dag (RR=1,13 (95 % CI: 1,00-1,26)). Ved opdeling på køn var der en øget relativ risiko for mundhule- og svælgkræft ved alle niveauer af alkoholindtag hos mænd, mens der hos kvinder var en øget relativ risiko ved moderat og højt alkoholindtag (fra ca. 1-4 genstande/dag og opefter) (7). Resultaterne var i overensstemmelse med konklusionerne fra de øvrige seks inkluderede studier. Der var ikke entydighed i forhold til, om et lavt alkoholindtag ($\leq 12,5$ g alkohol/dag) øgede risikoen for mundhule- og svælgkræft (8, 10, 11, 18-20).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for mundhule- og svælgkræft.

Det er estimeret, at indtag af alkohol er medvirkende til 30 % af alle tilfælde af mundhule- og svælgkræft i Danmark (82). I et andet studie fandt man, at henholdsvis 57 % og 36 % alle dødsfald

som følge af mundhule- og svælgkræft blandt mænd og kvinder i Danmark i 2010 kunne henføres til indtag af alkohol (70).

Spiserørskræft

Seks systematiske reviews og meta-analyser af sammenhængen mellem alkoholindtag og risikoen for spiserørskræft levede op til inklusionskriterierne (7, 8, 10, 11, 21, 22). Der skelnes overordnet mellem to typer af spiserørskræft: Spiserørsladecellekarcinom (esophageal squamous-cell carcinoma - (SCC)), som er kræft i hovedparten af spiserøret (øsofagus), og kirtelcellekarcinom i spiserøret og kardia, som er kræft i den nederste del af spiserøret inden mavesækken og kræft i den allerøverste del af mavesækken (adenocarcinom of the esophagus and gastric cardia - (AC)). I nedenstående sammenfatning beskrives primært studiet af Bagnardi et al., 2015 (7), da dette studie inkluderer det højeste antal primærstudier samt indeholder en række relevante supplerende analyser af relevans for denne litteraturgennemgang. Studiet blev ved gennemgang med AMSTAR II vurderet til at være af kritisk lav kvalitet.

Det systematiske reviewstudie af Bagnardi et al., 2015 (7) inkluderede 54 og 25 studier, som har undersøgt sammenhængen mellem henholdsvis et lavt, moderat og højt alkoholindtag (defineret som henholdsvis $\leq 12,5$, ≤ 50 og > 50 g alkohol/dag) og risikoen for SCC og AC hos mænd og kvinder med data tilgængeligt fra i alt 14.318 personer med SCC og 5.727 personer med AC. Referencegruppen bestod af personer, der ikke indtog alkohol, og personer, der af og til indtog alkohol. Meta-analyser baseret på samtlige 54 studier for SCC viste, at lavt, moderat og højt alkoholindtag var associeret med øget risiko for SCC, og at risikoen øgedes ved stigende alkoholindtag sammenlignet med referencegruppen (lavt alkoholindtag: RR=1,26 (95 % CI: 1,06-1,50), moderat alkoholindtag: RR=2,23 (95 % CI: 1,87-2,65)) og højt alkoholindtag: RR=4,95 (95 % CI: 3,86-6,34)). Ved opdeling på henholdsvis kohorte og case-kontrol studier sås samme mønster ved case-kontrol studierne, mens estimatet for lavt alkoholindtag blev statistisk insignifikant ved kohorte-studierne (RR=1,20 (95 % CI: 0,84-1,71)).

Ved opdeling på køn viste meta-analyser for mænd en øget relativ risiko for SCC ved et lavt, moderat og højt alkoholindtag (lavt: RR=1,39 (95 % CI: 1,11-1,74), moderat: RR=2,25 (95 % CI: 1,78-2,85), højt: RR=4,69 (95 % CI: 3,49-6,31)). For kvinder viste meta-analyserne en øget relativ risiko ved et moderat og højt alkoholindtag (moderat: RR=2,18 (95 % CI: 1,42-3,35), højt: RR=8,32 (95 % CI: 2,95-23,45)), men ikke ved et lavt (RR=1,14 (95 % CI: 0,87-1,49)).

Ved opdeling på geografisk område viste meta-analyser baseret på studier fra Europa (i alt n=13 studier) en øget relativ risiko for SCC ved et moderat (RR=1,91 (95 % CI: 1,32-2,77)) og et højt alkoholindtag (RR=4,76 (95 % CI: 2,69-8,41)), mens et lavt alkoholindtag ikke var statistisk signifikant associeret med risikoen for SCC (RR=1,05 (95 % CI: 0,79-1,38)).

Det konkluderes i studiet, at et moderat og højt alkoholindtag er associeret med en øget relativ risiko for at udvikle SCC. Blandt mænd var et lavt alkoholindtag også associeret med en øget risiko for at udvikle SCC, men i analyser opdelt på geografisk område og studiedesign var der ikke en statistisk signifikant sammenhæng ved lavt alkoholindtag i studier fra Europa samt i kohorte-studier.

Meta-analyser baseret på samtlige 25 studier for AC viste, at hverken moderat eller højt alkoholindtag var associeret med øget risiko for AC (moderat alkoholindtag: RR=0,97 (95 % CI: 0,78-1,22)) og højt alkoholindtag: RR=1,15 (95 % CI: 0,95-1,39)), mens et lavt alkoholindtag var

associeret med en reduceret risiko (RR=0,86 (95 % CI: 0,76-0,98)). Det konkluderes i studiet, at et lavt, moderat og højt alkoholindtag ikke var associeret med en øget relativ risiko for at udvikle AC (7).

I overensstemmelse med de overordnede resultater i Bagnardi et al., 2015 (7) sås i GBD-studiet af Griswold et al., 2018 (8) en signifikant øget relativ risiko for spiserørskræft (er i dette studie ikke opdelt på undertyper af spiserørskræft) ved et alkoholindtag på 12 g/dag eller derover for begge køn sammenlignet med referencegruppen. Dette svarer til en 1 genstand/dag i en dansk kontekst.

I et systematisk review og meta-analyse af Islami et al., 2011 (21) baseret på 40 case-kontrol og 13 prospektive studier blev der rapporteret en øget risiko for SCC ved et moderat alkoholindtag (>12,5 g/dag - <50 g/dag) og et højt alkoholindtag (\geq 50 g/dag) sammenlignet med intet eller lejlighedsvist alkoholindtag. De relative risici for henholdsvis moderat og højt alkoholindtag i analyser justeret for rygning, køn og alder var RR=2,62 (95 % CI: 2,07-3,31) og RR=5,54 (95 % CI: 3,92-7,82). De overordnede analyser viste også en signifikant øget risiko for SCC ved lavt alkoholindtag (\leq 12,5 g/dag) (RR, justeret analyse=1,38 (95 % CI: 1,14-1,67)), men ved yderligere opdeling sås ikke en signifikant sammenhæng mellem lavt alkoholindtag og SCC i prospektive studier og i studier kun med aldrig-rygere. Ved opdeling på asiatiske versus ikke-asiatiske studier var associationen ved lavt alkoholindtag stærkere i asiatiske studier end i ikke-asiatiske studier (21). Resultaterne i studiet af Islami et al., 2011 (21) er ligeledes i overensstemmelse med Bagnardi et al., 2015 (7).

Tramacere et al., 2012 (22) har i et systematisk review og meta-analyse undersøgt associationen mellem alkoholindtag og AC. I overensstemmelse med resultaterne af Bagnardi et al., 2015 fandt Tramacere et al., 2012 ingen association mellem moderat alkoholindtag (1-<4 genstande/dag, hvor 1 genstand = 12,5 g alkohol) eller højt alkoholindtag (\geq 4 genstande/dag) og risiko for AC (moderat: RR=0,90 (95 % CI: 0,73-1,10) og højt: RR=1,16 (95 % CI: 0,92-1,46)) sammenlignet med intet eller lejlighedsvist alkoholindtag. Et lavt alkoholindtag (\leq 1 genstand/dag) var associeret med en nedsat risiko for AC (RR=0,86 (95 % CI: 0,75-0,99)).

Et systematisk review og meta-analyse af Bagnardi et al., 2013 (11) har specifikt haft fokus på betydningen af et lavt alkoholindtag (\leq 12,5 g alkohol/dag) for risikoen for SCC. Studiet inkluderede 27 studier, som undersøgte sammenhængen mellem lavt alkoholindtag og risikoen for SCC. Meta-analyserne viste en statistisk signifikant association ved et lavt alkoholindtag (RR=1,30 (95 % CI: 1,09-1,56)). Ved opdeling på køn så man en statistisk signifikant øget relativ risiko for mænd (RR=1,46 (95 % CI: 1,19-1,80)), men ikke for kvinder (RR=1,28 (95 % CI: 0,84-1,96)) (11). Dette er i overensstemmelse med resultaterne fra Bagnardi et al., 2015 (7).

Ligeledes undersøgte Choi et al., 2018 (10) betydningen af meget lavt alkoholindtag (\leq 0,5 genstand/dag), lavt alkoholindtag (\leq 1 genstand/dag) og moderat alkoholindtag (1-2 genstande/dag) for udviklingen af henholdsvis SSC og AC kun i kohorte-studier, hvor 1 genstand var defineret som 12,5 g ren alkohol (10). Analyserne fra studiet viste, at et moderat alkoholindtag (RR=1,98 (95 % CI: 1,25-3,14)) var statistisk signifikant associeret med en øget risiko for at udvikle SCC, men at et meget lavt og lavt alkoholindtag ikke var (meget lavt: RR=0,85 (95 % CI: 0,42-1,73), lavt: RR=1,45 (95 % CI: 0,90-2,33)). Meget lavt til moderat alkoholindtag var ikke associeret med udvikling af AC (10).

Drikkemønster

Der er ikke identificeret nogen systematiske reviews og meta-analyser af drikkemønsterets betydning for risikoen for udvikling af spiserørskræft. Der kan således ikke konkluderes på, hvorvidt drikkemønster har en selvstændig betydning for risikoen for udvikling af spiserørskræft.

Sygdomsbyrde

I et studie af Andersson et al., 2018 estimeres den ætiologiske fraktion for SCC i Danmark som følge af alkoholindtag. Studiet finder, at alkoholindtag er medvirkende til 36,9 % af alle tilfælde af SCC i Danmark. Disse tilfælde kunne således potentielt undgås ved eliminering af alkoholindtag (82).

En undersøgelse af forekomsten af alkoholrelaterede dødsfald i Danmark i 2010 estimerede, at ud af de 292 og 97 dødsfald, som skete blandt henholdsvis mænd og kvinder i 2010 på grund af spiserørskræft, kunne henholdsvis 186,5 (63,9 %) og 47,2 (48,7 %) dødsfald henføres til indtag af alkohol (70).

Opsamling

Bagnardi et al., 2015 (7) rapporterede en stigende relativ risiko for spiserørskræft af typen spiserørspiladecellekarcinom (SCC) ved stigende alkoholindtag. Der var en øget risiko ved et alkoholindtag på ca. 1-4 genstande/dag (RR=2,23 (95 % CI: 1,87-2,65)) og over ca. 4 genstande/dag (RR=4,95 (95 % CI: 3,86-6,34)). Der var derudover en øget risiko for SCC ved et lavt alkoholindtag (ca. 1 genstand/dag eller derunder) i analyser samlet for mænd og kvinder, men ved opdeling på køn blev der fundet en øget risiko ved lavt alkoholindtag hos mænd, men ikke hos kvinder (7). Konklusionerne i de øvrige inkluderede studier var i overensstemmelse hermed. Resultaterne var ikke entydige i forhold til, om et lavt alkoholindtag ($\leq 12,5$ g/dag) øgede risikoen for SCC (8, 10, 11, 21). Der var ikke en øget risiko for kræfttypen kirtelcellekarcinom i spiserøret og kardia (AC) forbundet med alkoholindtag (7, 10, 22).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for spiserørskræft.

Det er estimeret, at alkoholindtag er medvirkende til 36,9 % af alle SCC-tilfælde i Danmark (82). Derudover peger en anden dansk undersøgelse på, at blandt danske mænd og kvinder, der i 2010 døde af spiserørskræft, kunne henholdsvis 64 % og 49 % af disse dødsfald henføres til indtag af alkohol (70).

Strubekræft

Fire systematiske reviews og meta-analyser af sammenhængen mellem alkoholindtag og risikoen for udvikling af strubekræft levede op til inklusionskriterierne (7, 8, 11, 23). I nedenstående sammenfatning beskrives primært studiet af Bagnardi et al., 2015 (7), da dette studie inkluderede det højeste antal primærstudier samt indeholder en række relevante supplerende analyser af relevans for denne litteraturgennemgang. Studiet blev ved gennemgang med AMSTAR II vurderet til at være af kritisk lav kvalitet.

Det systematiske reviewstudie af Bagnardi et al., 2015 (7) inkluderede 41 studier, som har undersøgt sammenhængen mellem henholdsvis et lavt, moderat og højt alkoholindtag (defineret som henholdsvis $\leq 12,5$, ≤ 50 og > 50 g alkohol/dag) og risikoen for strubekræft hos mænd og kvinder med data tilgængeligt fra i alt 9.634 personer med strubekræft. Referencegruppen bestod af personer, der ikke indtog alkohol, og personer, der af og til indtog alkohol. Meta-analyser baseret på samtlige 41 studier viste, at moderat og højt alkoholindtag var associeret med øget risiko for strubekræft, og at risikoen øgedes ved stigende alkoholindtag sammenlignet med referencegruppen (lavt alkoholindtag: $RR=0,87$ (95 % CI: 0,68-1,11), moderat alkoholindtag: $RR=1,44$ (95 % CI: 1,25-1,66) og højt alkoholindtag: $RR=2,65$ (95 % CI: 2,19-3,19)). Ved opdeling på henholdsvis kohorte og case-kontrol studier sås samme mønster ved case-kontrol studierne. Der blev ikke fundet nogen signifikante associationer ved kohortestudierne. Imidlertid indgik der relativt få studier i analyserne baseret på kohortestudier ($n=3$), og test for forskel i estimerne i forhold til studietype var ikke statistisk signifikant.

Ved opdeling på køn viste meta-analyser for mænd en øget relativ risiko for strubekræft ved et moderat ($RR=1,50$ (95 % CI: 1,23-1,83)) og et højt alkoholindtag ($RR=2,77$ (95 % CI: 2,15-3,57)), men et lavt alkoholindtag var ikke statistisk signifikant associeret med risikoen for strubekræft ($RR=0,85$ (95 % CI: 0,61-1,19)). For kvinder viste meta-analyserne en øget relativ risiko ved et moderat alkoholindtag ($RR=1,59$ (95 % CI: 1,06-2,38)), men ikke ved et lavt ($RR=0,89$ (0,62-1,29)) og højt alkoholindtag ($RR=1,55$ (95 % CI: 0,45-5,34)). Imidlertid var meta-analyserne for kvinder baseret på relativt få studier ($n=3$), og test for forskel i estimerne i forhold til køn var ikke statistisk signifikant.

Ved opdeling på geografisk område viste meta-analyser baseret på studier fra Europa (i alt $n=20$ studier) en øget relativ risiko for strubekræft ved et moderat ($RR=1,36$ (95 % CI: 1,12-1,65)) og et højt alkoholindtag ($RR=2,71$ (95 % CI: 2,02-3,63)). Et lavt alkoholindtag var ikke statistisk signifikant associeret med risikoen for strubekræft ($RR=0,83$ (95 % CI: 0,41-1,67)).

Det konkluderes i studiet, at et moderat og højt alkoholindtag er associeret med en øget relativ risiko for strubekræft. Der ses ikke en statistisk signifikant sammenhæng med et lavt alkoholindtag (7).

Det systematiske review og meta-analyse af Islami et al., 2010 (23) omfattede 38 case-kontrol og 2 kohortestudier og undersøgte i overensstemmelse med ovenstående studie alkoholindtag ved lavt, moderat og højt alkoholindtag ($> 0-12,5$ g/dag, $> 12,5- < 50$ g/dag, ≥ 50 g/dag). Meta-analyser viste en øget relativ risiko for strubekræft ved et moderat ($RR=1,47$ (95 % CI: 1,25-1,72)) og et højt alkoholindtag ($RR=2,62$ (95 % CI: 2,12-3,23)), men ikke ved et lavt alkoholindtag ($RR=0,88$ (95 % CI: 0,71-1,08)) (23).

I overensstemmelse med resultaterne fra Bagnardi et al., 2015 (7) blev der i GBD-studiet af Griswold et al., 2018 (8, 58) fundet en signifikant øget relativ risiko for strubekræft ved at alkoholindtag på 30 g/dag eller derover samlet for begge køn. Dette svarer til 2,5 genstande/dag i en dansk kontekst (8).

Et systematisk review og meta-analyse af Bagnardi et al., 2013 (11) har specifikt haft fokus på betydningen af et lavt alkoholindtag ($\leq 12,5$ g alkohol/dag) for risikoen for strubekræft. Studiet inkluderede 13 studier, som undersøgte sammenhængen mellem lavt alkoholindtag og risikoen for strubekræft. I overensstemmelse med resultaterne fra Bagnardi et al., 2015 (7) var der ligeledes ikke en statistisk signifikant association ved et lavt alkoholindtag (RR=0,90 (95 % CI: 0,73-1,10)) (11).

Drikkemønster

Der er ikke identificeret nogen systematiske reviews og meta-analyser af drikkemønsterets betydning for risikoen for udvikling af strubekræft. Der kan således ikke konkluderes på, hvorvidt drikkemønster har en selvstændig betydning for risikoen for udvikling af strubekræft.

Sygdomsbyrde

I et studie af Andersson et al., 2018 (82) estimeredes den ætiologiske fraktion for strubekræft i Danmark som følge af alkoholindtag. Studiet fandt, at alkoholindtag er medvirkende til 17 % af alle tilfælde af strubekræft i Danmark. Disse tilfælde kunne således potentielt undgås ved eliminering af alkoholindtag (82).

En undersøgelse af forekomsten af alkoholrelaterede dødsfald i Danmark i 2010 estimerede, at ud af de 78 og 17 dødsfald, som skete blandt henholdsvis mænd og kvinder i 2010 på grund af strubekræft, kunne henholdsvis 31,5 (40,4 %) og 3,9 (22,8 %) dødsfald henføres til indtag af alkohol (70).

Opsamling

Bagnardi et al., 2015 (7) rapporterede en stigende relativ risiko for strubekræft ved stigende alkoholindtag. Risikoen for strubekræft var signifikant øget ved et indtag på ca. 1-4 genstande/dag (RR=1,44 (95 % CI: 1,25-1,66)) og et indtag på over ca. 4 genstande/dag (RR=2,65 (95 % CI: 2,19-3,19)) (7). Dette er konsistent med resultaterne fra de øvrige tre inkluderede systematiske reviews (8, 11, 23).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for strubekræft.

Det blev anslået, at alkoholindtag var medvirkende til 17 % af alle tilfælde af strubekræft i Danmark (82). Et andet studie estimerede, at henholdsvis 40 % og 23 % af alle dødsfald som følge af strubekræft hos mænd og kvinder i Danmark i 2010 kunne henføres til indtag af alkohol (70).

Tyk- og endetarmskræft

Ni systematiske reviews og meta-analyser, der undersøgte sammenhængen mellem alkoholindtag og risiko for tyk- og endetarmskræft, levede op til inklusionskriterierne (7, 8, 10, 11, 24-28). Nedenfor beskrives studiet af Bagnardi et al., 2015 (7) som det primære studie, da det er den nyeste meta-analyse med mange inkluderede studier, relevante supplerende analyser og har ikke afgrænsning i forhold til alkoholmængden i eksponeringskategorierne. Studiet blev ved gennemgang med AMSTAR II vurderet til at være af kritisk lav kvalitet.

Bagnardi et al., 2015 (7) foretog et omfattende systematisk review og meta-analyse af i alt 33 kohortestudier og 33 case-kontrol og nested case-kontrol studier fra forskellige geografiske områder. Der indgik i alt 26.932 tilfælde af tyk- og endetarmskræft i grupperne med alkoholindtag og 14.783 tilfælde af tyk- og endetarmskræft i referencegruppen. Referencegruppen bestod af personer, der ikke indtog alkohol, og personer, der af og til indtog alkohol (occasional drinkers). I dette studie fandt Bagnardi et al., 2015 en stigende risiko for tyk- og endetarmskræft med stigende alkoholindtag, men først signifikant øget ved et moderat alkoholindtag (>12,5 til 50 g alkohol/dag, svarende til ca. 1 til 4 genstande/dag) (RR=1,17 (95 % CI: 1,11-1,24)). Ved et alkoholindtag på mere end 50 g/dag var der en RR på 1,44 (95 % CI: 1,25-1,65). Der så ud til at være en lineær sammenhæng mellem alkoholindtag og risiko for tyk- og endetarmskræft. Mænd havde en højere relativ risiko for tyk- og endetarmskræft ved et givet alkoholindtag i forhold til kvinder. Hos mænd sås en statistisk signifikant øget risiko ved et moderat og et højt alkoholindtag, mens der ikke blev fundet statistisk signifikant øget risiko for tyk- og endetarmskræft hos kvinder ved noget alkoholindtag. Der var ikke forskelle i risikoen mellem studier fra forskellige geografiske områder. Studiet konkluderede, at der var en dosis-afhængig øget risiko for tyk- og endetarmskræft (7).

Wang et al., 2015 (24) analyserede 2 kohorte studier og 22 case-kontrol studier, hvoraf i alt 16 var fra Europa eller Nordamerika. Eksponeringen blev inddelt i lavt alkoholindtag: ≤1 genstand/dag; moderat alkoholindtag: 2-3 genstande/dag og højt alkoholindtag: ≥4 genstande/dag. Referencegruppen anvendt i alle analyserne bestod af personer, der slet ikke eller sjældent indtog alkohol. Meta-analyser viste, at ved et lavt alkoholindtag var der en RR på 1,07 (95 % CI: 1,02-1,13), moderat alkoholindtag RR på 1,23 (95 % CI: 1,15-1,32), og ved et højt alkoholindtag observerede man en RR på 1,37 (95 % CI: 1,26-1,49). Der var lidt højere RR i europæiske studier (RR=1,22 (95 % CI: 1,10-1,34) sammenlignet med studier fra Nordamerika (RR=1,10 (95 % CI: 1,05-1,15)) og Asien (RR=1,19 (95 % CI: 1,11-1,27)).

Der var ikke væsentlige forskelle mellem risiko for tyktarmskræft og risiko for endetarmskræft. Resultaterne var også konsistente på tværs af de to køn. Ved at analysere risiko på baggrund af kvantitative mål for alkoholindtag i stedet for kategorier blev der observeret en stigende risiko med stigende alkoholindtag og med en signifikant øget risiko ved cirka 25 g alkohol svarende til 2 genstande/dag. Der var ikke nogen signifikant heterogenitet mellem de studier, der indgik i analysen. Konklusionen var, at stigende alkoholindtag var associeret med en stigende risiko for tyk- og endetarmskræft både hos mænd og kvinder (24).

Fedirko et al., 2011 (25) foretog et stort systematisk review og meta-analyse af 27 kohortestudier og 34 case-kontrol studier. Referencegruppen bestod af personer, der ikke indtog alkohol, eller personer, der af og til indtager alkohol. Ved et lavt alkoholindtag (≤12,5 g/dag) svarende til ca. 1 genstand/dag eller derunder var der en RR på 1,0 (95 % CI: 0,95-1,05), ved moderat indtag (12,6-49,9 g/dag) var der en RR på 1,21 (95 % CI: 1,13-1,28), og ved et højt alkoholindtag (≥50 g/dag)

svarende til mere end 4 genstande/dag var der en RR på 1,52 (95 % CI: 1,27-1,81). Mænd havde signifikant højere RR sammenlignet med kvinder. For mænd med moderat indtag var der en RR på 1,24 (95 % CI: 1,13-1,37) og hos kvinder en RR på 1,08 (95 % CI: 1,03-1,13). I en dosis-respons meta-analyse blev der observeret en gradvist stigende risiko med stigende alkoholindtag med en let øget risiko for tyk- og endetarmskræft ved et forbrug på 10 g alkohol/dag svarende til lidt mindre end 1 genstand/dag på (RR=1,07 (95 % CI: 1,04-1,10)). Studiet konkluderede, at der er en sammenhæng mellem alkoholindtag og risiko for tyk- og endetarmskræft ved et alkoholindtag på mere end 1 genstand/dag (25).

Perera et al., 2012 (26) præsenterede resultaterne af det omfattende litteraturstudie fra World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) Continuos Update Project om risikofaktorer for tyk- og endetarmskræft. For alkohols vedkommende fandt man en stigende RR per 10 g alkohol/dag med 1,10 (95 % CI: 1,06-1,13). Ved opdeling på køn havde mænd en lignende risiko (RR=1,11 (95 % CI: 1,08-1,15)), mens associationen blev insignifikant for kvinder (RR=1,07 (95 % CI: 0,98-1,17)). Risikoen var den samme for tyktarmskræft og for endetarmskræft. Analyserne var baseret på 8 studier om tyk- og endetarmskræft og 12 studier vedrørende tyktarmskræft alene (26).

Vieira et al., 2017 (27) fokuserede på sammenhængen mellem forskellige fødevarer, drikkevarer, herunder alkohol og risikoen for tyk- og endetarmskræft. I meta-analyserne blev den relative risiko beregnet for hver stigning i alkoholindtag med enten 10 g eller 1 genstand/dag. For tyk- og endetarmskræft fandt Vieira et al., 2017 en RR på 1,07 (95 % CI: 1,05–1,09) per 10 g alkohol/dag. Opdelt i tyktarmskræft og endetarmskræft var RR stort set uændrede. Stigningen i risiko med stigende alkoholindtag blev set hos både mænd og kvinder med en tendens til lavere risiko hos kvinder.

Undersøgelsen konkluderede, at for hver stigning i alkoholindtag på 10 g alkohol/dag øgedes risikoen for henholdsvis tyk- og endetarmskræft og tyktarmskræft med 7 % og med 8 % for endetarmskræft. Hvis det blev opgjort som risikoforøgelse per 1 genstand stigning per dag var risikoen for tyk- og endetarmskræft 6 %. Der var ikke væsentlige forskelle på resultaterne af studier fra henholdsvis Nordamerika, Asien og Europa (27).

Fokus for det systematiske review og meta-analyse af Feng et al., 2017 (28) var også sammenhængen mellem kost og risiko for udvikling af tyk- og endetarmskræft. Som et delstudie blev gruppen med alkoholindtag på 50 g/dag svarende til cirka 4 genstande/dag eller mere sammenlignet med dem, der drak mindre end 1 genstand/dag. Man fandt en øget risiko for tyk- og endetarmskræft hos dem, der drak mest (OR=1,44 (95 % CI: 1,13-1,82)).

Choi et al., 2018 (10) fokuserede på risikoen ved et lavt alkoholindtag og fandt, at et lavt alkoholindtag (≤ 1 genstand/dag) og moderat alkoholindtag (1-2 genstande/dag) var associeret med en let øget risiko for udvikling af tyk- og endetarmskræft med RR på henholdsvis 1,04 (95 % CI: 1,01-1,06) og 1,10 (95 % CI: 1,03-1,19). Ved opdeling på køn var et lavt og et moderat alkoholindtag ikke associeret med udvikling af tyk- og endetarmskræft hos kvinder, mens der hos mænd var en øget risiko ved både et lavt og et moderat alkoholindtag med RR på henholdsvis 1,06 (95 % CI: 1,01-1,11) og 1,19 (95 % CI: 1,06-1,35) (10).

Bagnardi et al., 2013 (11) fandt, at et lille alkoholindtag på 1 genstand/dag eller mindre ikke var associeret med en øget risiko for tyk- og endetarmskræft (RR=0,99 (95 % CI: 0,95-1,04)).

GBD-studiet af Griswold et al., 2018 (8, 58) viste en statistisk signifikant øget relativ risiko for tyk- og endetarmskræft ved ethvert alkoholindtag samlet for mænd og kvinder. Estimerterne viste en RR ved et forbrug på 12 g/dag på 1,08 (95 % CI: 1,03-1,12), 24 g/dag: RR=1,16 (95 % CI: 1,07-1,25), 36 g/dag: RR=1,24 (95 % CI: 1,10-1,38), 48 g/dag: RR=1,32 (95 % CI: 1,14-1,51), 60 g/dag: RR=1,47 (95 % CI: 1,24-1,70) (8).

Sygdomsbyrde

På baggrund af helbredsregistre i de nordiske lande, survey-baserede oplysninger om fordeling af alkoholindtag i befolkningerne og risikoestimer fra Bagnardi et al., 2015 (7) beregnede Andersson et al., 2018 (82) ætiologiske fraktioner for tyk- og endetarmskræft. De estimerede, at 5,4 % af alle tilfælde af tyk- og endetarmskræft kunne undgås ved eliminering af alkoholindtag.

Et tysk studie af Wienecke et al., 2015 (89) var baseret på survey data af alkoholindtag og register-baserede informationer om incidente tilfælde af tyk- og endetarmskræft i Tyskland. 9,7 % af tilfælde af tyk- og endetarmskræft hos mænd var forårsaget af alkohol. Den højeste ætiologiske fraktion blev observeret i den gruppe, der drak mellem 1 og 4 genstande/dag, men den ætiologiske fraktion for alkoholrelateret tyk- og endetarmskræft i gruppen, der drak mere end 50 g alkohol/dag, var 2,5 %. Hos kvinder var der ikke nogen væsentlig ætiologisk fraktion af alkoholrelateret tyk- og endetarmskræft.

Praud et al., 2016 (84) analyserede data fra hele verden vedrørende antal kræfttilfælde, herunder mere specifikt tyk- og endetarmskræft. Herudover er der inddraget oplysninger fra WHO Global Survey on Alcohol and Health og inddraget estimerterne for RR fra Bagnardi et al., 2015 (7) med henblik på at estimere alkoholrelaterede ætiologiske fraktioner. Dette er gjort for hele verden samlet, men også opdelt for de enkelte WHO-regioner. For Europas vedkommende fandt man en ætiologisk fraktion for tyk- og endetarmskræft på 9,9 % (16,1 % for mænd og 2,7 % for kvinder). Der er ikke specifikke estimer for enkelte lande (84).

En undersøgelse af forekomsten af alkoholrelaterede dødsfald i Danmark i 2010 estimerede, at ud af de 1.029 og 965 dødsfald, som skete blandt henholdsvis mænd og kvinder i 2010 på grund af tyk- og endetarmskræft, kunne henholdsvis 186,6 (18,1 %) og 91,8 (9,5 %) dødsfald henføres til indtag af alkohol (70).

Drikkemønster

Der blev ikke identificeret systematiske reviews, som har beregnet separate estimer af risiko for tyk- og endetarmskræft forbundet med forskellige drikkemønstre.

Opsamling

Bagnardi et al., 2015 (7) rapporterede en øget relativ risiko for tyk- og endetarmskræft med stigende alkoholindtag. Risikoen var først signifikant øget ved et alkoholindtag på ca. 1-4 genstande/dag (RR=1,17 (95 % CI: 1,11-1,24)). Den relative risiko ved højt alkoholindtag (over 4 genstande/dag) var 1,44 (95 % CI: 1,25-1,65). Mænd havde en større risiko for tyk- og endetarmskræft end kvinder. Risikoen hos mænd var signifikant øget ved et forbrug på ca. 1-4 genstande/dag og opefter, mens der ikke blev fundet en signifikant øget risiko ved noget alkoholindtag hos kvinder (7). Resultaterne er i overensstemmelse med konklusionerne i de øvrige otte inkluderede

systematiske reviews og meta-analyser, omend det varierede, om der blev fundet en signifikant øget risiko ved lavt alkoholindtag på 1 genstand/dag eller derunder, og om der var forskel i risikoen mellem køn (8, 10, 11, 24-28).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikke-mønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for tyk- og endetarmskræft.

I europæiske og skandinaviske studier kunne alkoholindtaget forklare cirka 5-10 % af tilfælde med tyk- og endetarmskræft (82, 84, 89). I et dansk studie blev det estimeret, at henholdsvis 18 % og 10 % af alle dødsfald som følge af tyk- og endetarmskræft blandt henholdsvis mænd og kvinder i Danmark i 2010 kunne henføres til indtag af alkohol (70).

Hjertekarsygdomme

Atrieflimren

Der blev identificeret fem systematiske reviews og meta-analyser, der opfyldte inklusionskriterierne til denne litteraturgennemgang (8, 29-32). Det senest publicerede studie med detaljerede analyser af associationen mellem alkoholindtag og atrieflimren er af Gallagher et al., 2017 (29), som er beskrevet i detaljer nedenfor. Studiet blev ved gennemgang med AMSTAR II vurderet til at være af moderat kvalitet.

I det systematiske review og meta-analyse af Gallagher et al., 2017 (29) er der inkluderet ni prospektive kohortestudier (249.496 deltagere), der undersøger associationen mellem alkoholindtag i mindst tre kategorier og incident atrieflimren eller kombination af atrieflimren og -flagren (benævnt som atrieflimren (AF) nedenfor). Referencegruppen var dem med intet alkoholindtag eller indtag af mindre end 1 genstand om ugen. Meta-analyser viste, at et højt alkoholindtag (3 standardgenstande eller derover per dag, hvor 1 standardgenstand = 10-12 g ren alkohol) var associeret med øget risiko for udvikling af AF i analyser samlet for begge køn (Hazard ratio (HR)=1,40 (95 % CI: 1,19-1,64)) samt ved opdeling på køn. Moderat alkoholindtag, som i de fleste af de inkluderede studier blev rapporteret som 1-2 standardgenstande/dag, var hos mænd signifikant associeret med øget risiko for AF (HR=1,26 (95 % CI: 1,04-1,54)), men ikke hos kvinder (HR=1,03 (95 % CI: 0,85-1,25)). Et lavt alkoholindtag på op til 6-7 standardgenstande om ugen sammenlignet med ikke at indtage alkohol var ikke associeret med risiko for udvikling af AF (HR=0,95 (95 % CI: 0,85-1,06)) (både mænd og kvinder). Der var lav heterogenitet på tværs af studierne i meta-analyserne. Det konkluderes i studiet, at alkoholindtag op til 1 standardgenstand/dag ikke øgede risikoen for incident AF. Højt alkoholindtag øgede risikoen hos begge køn, mens moderat alkoholindtag var associeret med øget risiko hos mænd, men ikke kvinder (29).

I et systematiske review af Larsson et al., 2014 er der udført en dosis-respons meta-analyse baseret på syv prospektive studier (30). I dette studie blev 1 genstand defineret som svarende til 12 g alkohol, og referencegruppen bestod af personer med intet alkoholindtag eller indtag op til 4,1 g alkohol/dag (30). Ved inklusion af alle studier blev der observeret en lineær dosis-respons sammenhæng med en stigning i risiko for AF på 8 % for hver stigning i alkoholindtag på 1 genstand/dag (RR=1,08 (95 % CI: 1,06-1,10)). Der var ingen forskel i risikoen mellem mænd og kvinder (30).

Dette resultat er i overensstemmelse med resultaterne fra det systematiske review af Kodama et al., 2011 (31). I en dosis-respons meta-analyse baseret på ni studier (både prospektive og case-kontrol studier) ses en tilsvarende stigning i relativ risiko for AF for hver stigning i alkoholindtag på 10 g ren alkohol/dag (RR=1,08 (95 % CI: 1,05-1,10)).

En meta-analyse af Samokhvalov et al., 2010 baseret på seks studier viste ligeledes en dosis-respons sammenhæng med en stigning i relativ risiko for AF på 1,08 (95 % CI: 1,04-1,12) per genstand/dag (12 g ren alkohol). Referencegruppen var personer, der ikke indtog alkohol. I kategoriske meta-analyser blev der fundet en statistisk signifikant øget relativ risiko for AF ved et alkoholindtag på mere end 3 genstande/dag for mænd og mere end 2 genstande/dag for kvinder (32).

I overensstemmelse med ovenstående dosis-respons meta-analyser blev der i GBD-studiet af Griswold et al., 2018 (8) fundet en signifikant øget relativ risiko for AF eller flagren ved ethvert

alkoholindtag samlet for begge køn i en dosis-respons meta-analyse baseret på ni studier. De estimerede relative risici for et gennemsnitligt alkoholindtag på henholdsvis 1 til 5 genstande/dag (12 g ren alkohol) var: 1 genstand/dag: RR=1,07 (95 % CI: 1,03-1,10), 2 genstande/dag: RR=1,13 (95 % CI: 1,07-1,20), 3 genstande/dag: RR=1,21 (95 % CI: 1,11-1,32), 4 genstande/dag: RR=1,31 (95 % CI: 1,18-1,45), 5 genstande/dag: RR=1,41 (95 % CI: 1,24-1,59) (8).

Drikkemønster

Der er ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt betydningen af drikkemønster for atrieflimren. I et review uden meta-analyser af Piano et al., 2017 (1) blev der identificeret ét prospektivt studie, der har undersøgt associationen mellem rusdrikning (>5 genstande ved samme lejlighed) og AF. I dette studie sås en signifikant øget relativ risiko for incident AF forbundet med rusdrikning (RR=1,13 (95 % CI: 1,05-1,22)). Der var imidlertid ikke identificeret andre studier end dette (1), hvorfor evidensen på dette område er for utilstrækkelig til at kunne drage en konklusion.

Sygdomsbyrde

En undersøgelse af forekomsten af alkoholrelaterede dødsfald i Danmark i 2010 estimerede, at ud af de 343 og 564 dødsfald, som skete blandt henholdsvis mænd og kvinder i 2010 på grund af atrieflimren, kunne henholdsvis 38,5 (11,2 %) og 46,4 (8,2 %) dødsfald henføres til indtag af alkohol (70).

Opsamling

I det systematiske review af Gallagher et al., 2017 (29) rapporteredes på baggrund af kategoriske meta-analyser en øget relativ risiko for atrieflimren (rytmeforstyrrelser i hjertet) ved et højt alkoholindtag på 3 genstande/dag eller mere samlet for begge køn (Hazard ratio (HR)=1,40 (95 % CI: 1,19-1,64)). Der blev også fundet en øget risiko for atrieflimren hos mænd ved moderat alkoholindtag (ca. 1-2 genstande/dag) (HR=1,26 (95 % CI: 1,04-1,54)), men ikke hos kvinder (HR=1,03 (95 % CI: 0,85-1,25)). Et lavt alkoholindtag på op til 1 genstand/dag øgede ikke risikoen for atrieflimren (29). I de øvrige fire identificerede studier blev der imidlertid i dosis-respons meta-analyser fundet en stigende risiko for atrieflimren for hver stigning i alkoholindtag. I disse studier var indtag af ca. 1 genstand/dag associeret med 7-8 % øget relativ risiko for atrieflimren (8, 30-32). Det varierede, om der var forskel i risikoen mellem mænd og kvinder (8, 30-32).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for atrieflimren.

En dansk undersøgelse pegede på, at blandt danske mænd og kvinder, der i 2010 døde af atrieflimren, kunne henholdsvis 11 % og 8 % af disse dødsfald henføres til indtag af alkohol (70).

Blodprop i hjernen og hjerneblødning

Seks systematiske reviews og meta-analyser, som undersøgte associationen mellem alkoholindtag og blodprop i hjernen og/eller hjerneblødning, levede op til inklusionskriterierne for denne litteraturgennemgang (8, 33-37). Nedenstående sammenfatninger af alkoholindtag og henholdsvis blodprop i hjernen og hjerneblødning tager udgangspunkt i studiet af Larsson et al., 2016 (33), da dette studie er det nyeste til dato med detaljerede analyser differentieret på udfald. Studiet blev ved gennemgang med AMSTAR II vurderet til at være af lav kvalitet.

Blodprop i hjernen

I det systematiske review og meta-analyse af Larsson et al., 2016 (33), blev der inkluderet 27 prospektive studier, som undersøgte sammenhængen imellem den daglige mængde af alkoholindtag og henholdsvis hjerneblødning og blodprop i hjernen, hvoraf blodprop i hjernen vil blive gennemgået i dette afsnit. I alt indgik der i det systematiske review data på 1.102.642 personer, hvoraf 19.302 var personer, der havde haft blodprop i hjernen. Som referencegruppe benyttede man de i primærstudierne angivne referencegrupper (personer, som ikke indtog, aldrig havde indtaget eller af og til indtog alkohol). Mængden af alkohol blev målt i genstande/dag ud fra et standardmål af 12 g ren alkohol per genstand svarende til 1 genstand i en dansk kontekst. Resultater fra meta-analysen viste en beskyttende association imellem lavt til moderat alkoholindtag ($\leq 1-2$ genstand/dag) og blodprop i hjernen (< 1 genstand: RR=0,90 (95 % CI: 0,85-0,95), 1-2 genstande: RR=0,92 (95 % CI: 0,87-0,97)). Et højt til meget højt alkoholindtag var associeret med en øget risiko for blodprop i hjernen ($> 2-4$ genstande/dag: RR=1,08 (95 % CI: 1,01-1,15), > 4 genstande/dag: RR=1,14 (95 % CI: 1,02-1,28)). Ved stratificering på køn og opdeling af alkoholindtag i to grupper af henholdsvis lavt til moderat indtag (≤ 2 genstand/dag) og højt til meget højt indtag (> 2 genstande/dag) viste subanalyser, at der var en statistisk signifikant nedsat risiko for blodprop i hjernen blandt kvinder (RR=0,88 (95 % CI: 0,81-0,94)), men ikke blandt mænd (RR=0,94 (95 % CI: 0,88-1,00)). Ved et højt til meget højt alkoholindtag fandt man ingen statistisk signifikant association for kvinder (RR=1,15 (95 % CI: 0,96-1,36)) eller mænd (RR=1,11 (95 % CI: 1,00-1,23)) (33).

Det konkluderes, at et lavt til moderat alkoholindtag svarende til 1-2 genstande var associeret med en nedsat risiko for blodprop i hjernen. Herimod var et højt til meget højt alkoholindtag svarende til > 2 genstande/dag i en dansk kontekst associeret med en øget risiko for blodprop i hjernen. Generelt ses der en lav heterogenitet imellem de inkluderede studier (33).

Resultaterne fra Larsson et al., 2016 (33) er overordnet set i overensstemmelse med resultater fra andre systematiske reviews og meta-analyser (34-36). Zhang et al., 2014 (34), Zheng et al., 2015 (36) og Patra et al., 2010 (35) har alle undersøgt associationen imellem alkoholindtag og blodprop i hjernen. Zhang et al., 2014 fandt, at der samlet set ved et alkoholindtag < 15 g/dag var en nedsat risiko for blodprop i hjernen (RR=0,81 (95 % CI: 0,74-0,90)). Denne association var ligeledes gældende ved stratificering på køn, hvor kvinder havde en lavere risiko for blodprop i hjernen end mænd (34). Zheng et al., 2015 (36), fandt i overensstemmelse med ovenstående en nedsat risiko for blodprop i hjernen ved henholdsvis lavt alkoholindtag (< 15 g/dag) blandt mænd samt lavt og moderat (15 g/dag til 30 g/dag) alkoholindtag blandt kvinder (36). Forskellen mellem køn var ikke statistisk signifikant i nogle af ovennævnte studier (34, 36). I dosis-respons analyserne af Zhang et al., 2014 (34) fandt man en J-formet kurve, som viste en nedsat risiko for blodprop i hjernen ved alkoholindtag ved lavt til moderat alkoholindtag og en øget risiko ved indtag på over 45 g/dag (34).

Patra et al., 2010 (35) fandt ligeledes en J-formet sammenhæng mellem alkoholindtag og blodprop i hjernen. Både dosis-respons og kategorisk analyse viste en signifikant nedsat risiko for blodprop i hjernen ved alkoholindtag på 1 genstand/dag (12 g/dag) svarende til 1 genstand i dansk kontekst gældende for begge køn og udfald. Herudover viste dosis-respons analyserne et ophør af risikoreduktion for morbiditet ved henholdsvis 37 g/dag for mænd og 46 g/dag for kvinder og for dødelighed ved henholdsvis 35 og 44 g/dag (35).

I GBD-studiet af Griswold et al., 2018 (8) har man ud fra meta-analyser baseret på 24 studier fundet en statistisk signifikant øget risiko for blodprop i hjernen ved et alkoholindtag på 53-132 g/dag for mænd og 56-106 g/dag kvinder (8). Dosis-respons analysen viste desuden en J-formet sammenhæng for kvinder med en nedsat risiko for blodprop i hjernen ved alkoholindtag på 1-22 g/dag, hvilket svarer til et alkoholindtag på op til 1,8 genstande/dag. Den maksimale risikoreduktion fandt man ved alkoholindtag på 20 g/dag. Blandt mænd blev der ikke observeret en statistisk signifikant nedsat risiko for blodprop i hjernen (8).

Sygdomsbyrde

En undersøgelse af forekomsten af alkoholrelaterede dødsfald i Danmark i 2010 estimerede, at ud af de 1.214 og 1.612 dødsfald, som skete blandt henholdsvis mænd og kvinder i 2010 på grund af blodprop i hjernen, kunne henholdsvis 80,7 (6,6 %) og 117,2 (7,3 %) dødsfald henføres til alkoholindtag. Omvendt blev det estimeret, at henholdsvis 86 (17,7 %) og 285 (7,1 %) dødsfald på grund af blodprop i hjernen blandt henholdsvis mænd og kvinder blev forebygget som følge af alkoholindtag (70).

Hjerneblødning

I det systematiske review og meta-analyse af Larsson et al., 2016 (33), blev der inkluderet 27 prospektive studier, som undersøgte sammenhængen imellem mængden af dagligt alkoholindtag og henholdsvis blodprop i hjernen og hjerneblødning, hvoraf hjerneblødning vil blive gennemgået i dette afsnit. I alt indgik der i det systematiske review data på 1.102.642 personer, hvoraf 3.523 var personer med hjerneblødning (fordelt på subarachnoidal og intracerebral blødning). Referencegruppen var de i primærstudierne angivne referencegrupper (personer, som ikke indtog, aldrig havde indtaget eller af og til indtog alkohol). Mængden af alkohol blev målt i genstande/dag ud fra et standardmål på 12 g ren alkohol per genstand, hvilket svarer til 1 genstand i en dansk kontekst. Resultater fra meta-analysen viste en signifikant øget risiko for både subarachnoidal og intracerebral blødning ved alkoholindtag på >4 genstande/dag (subarachnoidal blødning (RR=1,82 (95 % CI: 1,18-2,82), intracerebral blødning (RR=1,67 (95 % CI: 1,25-2,23)), men ingen statistisk signifikant association ved alkoholindtag derunder. I subanalyser var alkoholindtag opdelt i to kategorier af henholdsvis lavt til moderat alkoholindtag (≤ 2 genstande/dag) og højt til meget højt alkoholindtag (>2 genstande/dag). Ved et højt til meget højt alkoholindtag viste analyserne en større risiko for hjerneblødning blandt kvinder end blandt mænd, dog var denne kønsforskel ikke statistisk signifikant ($p > 0,1$) (33).

Det konkluderes, at indtag af >4 genstande/dag var associeret med en signifikant øget risiko for hjerneblødning. Generelt ses der en lav til moderat heterogenitet imellem de inkluderede studier. (33).

Resultaterne fra Larsson et al., 2016 (33) er overordnet i overensstemmelse med andre systematiske reviews og meta-analyser. Zhang et al., 2014 (34) undersøgte i både kategorisk og dosis-respons analyse associationen mellem alkoholindtag og hjerneblødning for mænd og kvinder samlet. Resultaterne fra den kategoriske analyse viste ingen association mellem alkoholindtag og hjerneblødning sammenlignet med intet alkoholindtag. Dosis-respons meta-analysen viste derimod en øget relativ risiko ved indtag >45 g/dag svarende til 3,75 genstande i en dansk kontekst (34).

Patra et al., 2010 (35) gennemførte ligeledes en dosis-respons analyse af associationen mellem alkoholindtag og hjerneblødning differentieret på sygelighed og dødelighed. Analysen viste en generel øget risiko for hjerneblødning uafhængigt af udfald. Ved stratificering på køn var der en generelt øget dødelighed som følge af hjerneblødning blandt både mænd og kvinder. Et indtag på 96 g/dag (8 genstande i dansk kontekst) var associeret med 2 og 4,5 gange øget dødelighed som følge af hjerneblødning for henholdsvis mænd og kvinder sammenlignet med personer, der aldrig havde indtaget alkohol. Analyser af sygelighed som følge af hjerneblødning viste en generelt stigende risiko ved et stigende indtag af alkohol. Blandt kvinder var dosis-respons kurven J-formet med en beskyttende effekt op til 36 g/dag og en maksimal beskyttende effekt ved 12 g/dag (RR=0,69 (95 % CI: 0,54-0,89)) (35).

I en meta-analyse af Yao et al., 2016 (37) undersøgte man mere specifikt sammenhængen mellem alkoholindtag og underdiagnosen subarachnoidal blødning ved hjælp af data fra syv studier. Resultaterne af dosis-respons analysen viste en positiv lineær association med ca. 12,1 % øget risiko for subarachnoidal blødning for hver stigning i alkoholindtag på 10 g/dag (37).

I GBD-studiet af Griswold et al., 2018 (8) har man ud fra dosis-respons meta-analyser baseret på 21 studier fundet en statistisk signifikant øget risiko for hjerneblødning ved et alkoholindtag på ≥ 30 og ≥ 36 g/dag for henholdsvis mænd og kvinder (8). Dette stemmer godt overens med resultaterne fundet i de ovenfor beskrevne resultater (8, 33-35).

Sygdomsbyrde

En undersøgelse af forekomsten af alkoholrelaterede dødsfald i Danmark i 2010 estimerede, at ud af de 438 og 492 dødsfald, som skete blandt henholdsvis mænd og kvinder i 2010 på grund af hjerneblødning, kunne henholdsvis 84,7 (19,3 %) og 111,9 (22,7 %) dødsfald henføres til alkoholindtag (70).

Drikkemønster

Der blev ikke identificeret et systematisk review, som havde gennemført meta-analyse af sammenhængen mellem drikkemønster og blodprop i hjernen og/eller hjerneblødning. Piano et al., 2017 (1) har i et review samlet og beskrevet litteratur om drikkemønster og blodprop i hjernen og/eller hjerneblødning. Her fandt man frem til, at der overordnet set var en øget risiko for forekomst af blodprop i hjernen og/eller hjerneblødning ved episodisk stort forbrug af alkohol (rusdrikning) (1).

Opsamling

Blodprop i hjernen

Larsson et al., 2016 (33) rapporterede en J-formet dosis-respons sammenhæng mellem alkoholindtag og relativ risiko for blodprop i hjernen. Et lavt til moderat alkoholindtag var associeret med en nedsat risiko for blodprop i hjernen (<1 genstand/dag: RR=0,90 (95 % CI: 0,85-0,95), 1-2 genstande/dag: RR=0,92 (95 % CI: 0,87-0,97)). Herimod var et alkoholindtag på mere end 2 genstande/dag associeret med en øget risiko for blodprop i hjernen (>2-4 genstande/dag: RR=1,08 (95 % CI: 1,01-1,15), >4 genstande/dag: RR=1,14 (95 % CI: 1,02-1,28)) (33). Dette var generelt i overensstemmelse med konklusionerne i de øvrige inkluderede studier, men det varierede, om der var en forskel mellem mænd og kvinder i risikoen for blodprop i hjernen forbundet med alkoholindtag (8, 34-36).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for blodprop i hjernen.

En undersøgelse af alkoholrelaterede dødsfald i Danmark estimerede, at der samlet set blev forebygget dødsfald på grund af blodprop i hjernen hos både mænd og kvinder på baggrund af danskernes alkoholindtag (70).

Hjerneblødning

Larsson et al., 2016 (33) rapporterede, at et alkoholindtag på mere end 4 genstande/dag var signifikant associeret med en øget risiko for hjerneblødning (opdelt på undertyperne intracerebral og subarachnoidal blødning) for såvel intracerebral blødning (RR=1,67 (95 % CI: 1,25-2,23)) som subarachnoidal blødning (RR=1,82 (95 % CI: 1,18-2,82)). Et alkoholindtag derunder var ikke statistisk signifikant associeret med risikoen for hjerneblødning (33). Dette var generelt i overensstemmelse med resultaterne fra de øvrige systematiske reviews (8, 34, 35, 37). Dog varierede det, om der var en forskel i risiko for hjerneblødning mellem køn, og om lavere niveauer af alkoholindtag ligeledes var associeret med en øget risiko for hjerneblødning (8, 34, 35, 37).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for hjerneblødning.

Det estimeredes, at blandt dødsfald i Danmark i 2010 som følge af hjerneblødning kunne 19 % af disse dødsfald blandt mænd og 23 % blandt kvinder henføres til alkoholindtag (70).

Forhøjet blodtryk

Tre systematiske reviews og meta-analyser for associationen mellem alkoholindtag og forhøjet blodtryk levede op til inklusionskriterierne for denne litteraturgennemgang (8, 38, 39). Nedenstående sammenfatning tager udgangspunkt i studiet af Roerecke et al., 2018 (38), da dette studie er det nyeste til dato, indeholder flest primærstudier og desuden detaljerede analyser. Studiet blev ved gennemgang med AMSTAR II vurderet til at være af moderat kvalitet.

I det systematiske review af Roerecke et al., 2018 (38) blev der inkluderet 20 prospektive studier, som undersøgte sammenhængen imellem mængden af dagligt alkoholindtag og forhøjet blodtryk. I studiet indgik der data på i alt 361.254 personer, hvoraf 125.907 var mænd (32.426 med forhøjet blodtryk) og 235.347 var kvinder (57.734 med forhøjet blodtryk). Referencegruppen bestod af henholdsvis mænd og kvinder, der ikke indtog alkohol. Mængden af alkohol blev målt i genstande af 12 g/dag svarende til 1 genstand i en dansk kontekst, og forhøjet blodtryk blev defineret som systolisk blodtryk >140 mm Hg eller indtag af blodtryks-sænkende medicin. Overordnet set fandt Roerecke et al., 2018 en dosis-respons sammenhæng imellem mængden af indtaget alkohol og risikoen for forhøjet blodtryk. Resultater af meta-analyser fandt, at køn modificerede forholdet mellem alkoholindtag og risikoen for forhøjet blodtryk ved et indtag på 1-2 genstande/dag.

For mænd viste studiet, at ethvert dagligt indtag af alkohol øgede risikoen for forhøjet blodtryk, når man sammenlignede med referencegruppen (1-2 genstande/dag: RR=1,19 (95 % CI: 1,08-1,31), 3-4 genstande/dag: RR=1,51 (95 % CI: 1,30-1,74) og 5+ genstande/dag: RR=1,68 (95 % CI: 1,31-2,41)). For kvinder var der derimod kun statistisk signifikant sammenhæng ved indtag på 3 genstande/dag eller derover (RR=1,46 (95 % CI: 1,22-1,76)). Der var ingen signifikant sammenhæng mellem alkoholindtag på 1-2 genstande/dag og risiko for forhøjet blodtryk blandt kvinder sammenlignet med referencegruppen (1-2 genstande/dag: RR=0,95 (95 % CI: 0,89-1,02)) (38).

Det blev konkluderet, at alkoholindtag var associeret med en øget risiko for forhøjet blodtryk, og at denne risiko forøgedes ved stigende alkoholindtag. I modsætning til tidligere studier viste denne meta-analyse ingen signifikant beskyttende association mellem alkoholindtag og risiko for forhøjet blodtryk hverken hos mænd eller kvinder. Generelt var der en høj heterogenitet imellem studierne. Den høje heterogenitet var mest udtalt ved analyser af betydningen af indtag af alkohol på 3+ genstande/dag for kvinder ($I^2=89,2\%$) samt ved analyser af indtag på 5+ genstande/dag for mænd ($I^2=93,8\%$). Ydermere ses der i sidstnævnte en overvægt af asiatiske studier (38). Hermed må estimaterne af analyser fortolkes med en vis forsigtighed.

Det systematiske review og meta-analyse af Briasoulis et al., 2012 (39) inkluderede 16 prospektive kohortestudier. Blandt mænd blev der observeret en nogenlunde lineær sammenhæng, men et let til moderat alkoholindtag (≤ 30 g/dag) viste ingen statistisk signifikant sammenhæng med risiko for forhøjet blodtryk, hvorimod højt alkoholindtag (>31 g/dag) var forbundet med øget risiko for forhøjet blodtryk. I modsætning til resultater af Roerecke et al., 2018 (38) fandt Briasoulis et al., 2012 (39), at der blandt kvinder var en J-formet association mellem alkoholindtag og forhøjet blodtryk; lavt indtag af alkohol (<10 g/dag) viste en signifikant nedsat risiko for forhøjet blodtryk (RR=0,87 (95 % CI: 0,82-0,92)), hvorimod et højt indtag (>31 g/dag) var associeret med en signifikant øget risiko for forhøjet blodtryk (RR=1,19 (95 % CI: 1,07-1,32)). I alle analyser har man sammenlignet med henholdsvis mænd og kvinder, som ikke drak alkohol (39).

Meta-analyser af dosis-respons sammenhæng mellem alkoholindtag og forhøjet blodtryk fra GBD-studiet af Griswold et al., 2018 (8) er baseret på 13 primærstudier. Dosis-respons analysen viste en statistisk signifikant øget risiko for forhøjet blodtryk samlet for mænd og kvinder ved et alkoholindtag på 20 g/dag og derover (8).

Drikkemønster

Der er ikke identificeret meta-analyser af drikkemønstrets betydning for risikoen for udvikling af forhøjet blodtryk. Ifølge et review af Piano et al., 2017 (1) peger evidensen dog på, at der er en association mellem uregelmæssigt højt forbrug af alkohol (rusdrikning) og risiko for forhøjet blodtryk. Roerecke et al., 2018 (38) peger ligeledes på en association imellem uregelmæssigt højt alkoholindtag og risiko for forhøjet blodtryk. Grundet mangel på kohortestudier var dette dog ikke muligt at medtage i en meta-analyse (38).

Sygdomsbyrde

En undersøgelse af forekomsten af alkoholrelaterede dødsfald i Danmark i 2010 estimerede, at ud af de 407 og 517 dødsfald, som skete blandt henholdsvis mænd og kvinder i 2010 på grund af forhøjet blodtryk, kunne henholdsvis 98,5 (24,2 %) og 141,2 (27,3 %) dødsfald henføres til indtag af alkohol. Omvendt blev det estimeret, at 49,5 (9,6 %) dødsfald blandt kvinder blev forebygget af alkoholindtag (70).

Opsamling

Roerecke et al., 2018 (38) rapporterede, at der var en øget relativ risiko for forhøjet blodtryk hos mænd ved et indtag af alkohol på 1-2 genstande/dag eller derover (1-2 genstande/dag: RR=1,19 (95 % CI: 1,08-1,31), 3-4 genstande/dag: RR=1,51 (95 % CI: 1,30-1,74), 5+ genstande/dag: RR=1,68 (95 % CI: 1,31-2,41)). For kvinder var der derimod ikke en øget risiko for forhøjet blodtryk ved et alkoholindtag på 1-2 genstande/dag (RR=0,95 (95 % CI: 0,89-1,02)), men først ved et indtag på 3 genstande/dag eller derover (RR=1,46 (95 % CI: 1,22-1,76)) (38). Disse resultater var generelt i overensstemmelse med konklusionerne i de to øvrige identificerede systematiske reviews, der rapporterede en øget risiko for forhøjet blodtryk for mænd og kvinder ved et alkoholindtag på henholdsvis ca. 1,5 genstande/dag (8) og 2,5 genstande og opefter (39). I det systematiske review af Briasolis et al., 2012 (39) blev der imidlertid rapporteret en reduceret risiko for forhøjet blodtryk hos kvinder ved et lavt indtag af alkohol (<10 g/dag) svarende til lidt mindre end 1 genstand.

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for forhøjet blodtryk.

En undersøgelse af forekomsten af alkoholrelaterede dødsfald i Danmark i 2010 estimerede, at ud af de 407 og 517 dødsfald, som skete blandt henholdsvis mænd og kvinder i 2010 på grund af forhøjet blodtryk, kunne henholdsvis 98,5 (24,2 %) og 141,2 (27,3 %) dødsfald henføres til indtag af alkohol. Omvendt blev det estimeret, at 49,5 (9,6 %) dødsfald blandt kvinder blev forebygget af alkoholindtag (70).

Iskæmisk hjertesygdom

Tolv systematiske reviews og meta-analyser for associationen mellem alkoholindtag og iskæmisk hjertesygdom (IHS) levede op til inklusionskriterierne for denne litteraturgennemgang (8, 36, 40-49). Af de tolv studier undersøgte ti associationen mellem alkoholmængder og IHS og to undersøgte associationen mellem alkoholfrekvens (rusdrikning) og IHS. Af de ovennævnte studier indeholdt det systematiske review og meta-analyse af Roerecke et al., 2012 (40) de klart definerede kategorier samt de mest omfattende analyser, differentieret på både køn og udfaldsmål (sygelighed og dødelighed), hvormed dette vil beskrives som det primære studie, selvom det ikke er det senest publicerede. Studiet blev ved gennemgang med AMSTAR II vurderet til at være af lav kvalitet.

Det systematiske review og meta-analyse af Roerecke et al., 2012 (40), inkluderede 44 observationelle studier (16 kohortestudier og 8 case-kontrol studier), som undersøgte sammenhængen imellem alkoholindtag og iskæmisk hjertesygdom (IHS). I alt omfattede meta-analysen data på 957.684 personer. Alle analyser blev stratificeret på køn og udfald (dødelighed og sygelighed) og referencegrupper bestod af henholdsvis mænd og kvinder, som aldrig havde indtaget alkohol. De data, der indgik fra primærstudierne, var i varierende grad justeret for køn, rygning, BMI, kolesterol, uddannelse og i enkelte tilfælde civilstand og kost. I dosis-respons analyserne fandt Roerecke et al., 2012 (40) en J-formet sammenhæng imellem alkoholindtag og IHS-dødelighed, som var modificeret af køn. Blandt mænd så man den laveste risiko for IHS-dødelighed ved 31 g/dag (svarende til ca. 2,5 genstande i dansk kontekst), hvorimod den blandt kvinder lå ved 11 g/dag (svarende til lidt under 1 genstand i dansk kontekst). Vendepunktet for, hvornår der ikke var en statistisk signifikant beskyttende association mere, var ved henholdsvis 63 g/dag for mænd og 31 g/dag for kvinder. Kønsforskellene gjorde sig ligeledes gældende i sammenhængen mellem alkoholindtag og IHS-sygelighed. Her så man igen en J-formet kurve for kvinder, med laveste risiko for IHS-sygelighed ved 14 g/dag svarende til lige over 1 genstand, og vendepunktet for beskyttende sammenhæng ved 57 g/dag, hvorimod man for mænd så en nedadgående kurve, med maksimal beskyttende effekt ved 69 g/dag svarende til lige over 5 genstande (40).

I den kategoriske analyse så man ligeledes en forskel i associationerne imellem køn. Alkoholindtag blev opdelt i intervaller efter g/dag; 2,5-<12 g/dag (>1 genstand/dag), 12-<24 g/dag (1 til <2 genstande/dag), 24-<36 g/dag (2 til <3 genstande/dag). Blandt mænd sås der en signifikant beskyttende association ved et alkoholindtag på 24-<36 g/dag og IHS-dødelighed (RR=0,78 (95 % CI: 0,63-0,97)). Ved indtag mellem 2,5 og <24 g/dag så man ingen signifikant association med IHS-dødelighed blandt mænd. Blandt kvinder så man derimod en signifikant beskyttende association ved 2,5-<12 g/dag (RR=0,84 (95 % CI: 0,74-0,96)). I associationen mellem alkoholindtag og IHS-sygelighed så man både blandt mænd og kvinder en signifikant nedsat risiko ved indtag af 2,5-<12 g/dag og 12-<24 g/dag. Blandt mænd så man henholdsvis 23 % og 25 % nedsat risiko, hvorimod der blandt kvinder blev fundet henholdsvis 46 % og 39 % nedsat risiko (40).

Det blev konkluderet i studiet, at man på baggrund af disse resultater ikke kan afvise en hjertebeskyttende effekt af alkohol. I størstedelen af analyserne blev der set en høj heterogenitet imellem de inkluderede studier, især i de kategoriske analyser, hvorved estimaterne blev fortolket med en vis forsigtighed (40).

Resultaterne af Roerecke et al., 2012 (40) var generelt i overensstemmelse med nyere systematiske reviews. Systematiske review og meta-analyser af henholdsvis Yang et al., 2016 (41), Zhang et al., 2015 (44) og Zhu et al., 2017 (43) undersøgte sammenhængen mellem alkohol og henholdsvis IHS (41, 44) og myokardieinfarkt (MI) (43) samlet for mænd og kvinder. Yang et al., 2016 (41) fandt i en dosis-respons meta-analyse en maksimal risikoreduktion på 31 % for IHS ved moderat indtag af alkohol (36 g/dag) (RR=0,69 (95 % CI: 0,64-0,75)). Den beskyttende effekt af alkohol opførte ved 135 g/dag, hvor der ikke kunne ses en statistisk signifikant association (RR=0,83 (95 % CI: 0,67-1,04)). Der blev i dette studie således ikke observeret en øget risiko for IHS ved noget niveau af alkoholindtag (41).

Zhang et al., 2015 (44) undersøgte associationen mellem et moderat alkoholindtag (mænd: >12,5- <25 g/dag; kvinder: >7,5- <12,5g/dag) og risikoen for IHS og fandt en signifikant risikoreduktion i forhold til IHS ved dette niveau af alkoholindtag (RR=0,68 (95 % CI: 0,59-0,78)) (44).

Zhu et al., 2017 (43) fandt, at der var en faldende risiko for myokardieinfarkt ved stigende alkoholindtag. Et højt indtag (>50 g/dag) var associeret med risikoreduktion på 38 % (RR=0,62 (95 % CI: 0,48-0,79)) (43).

I tråd med ovenstående undersøgte et systematisk review og meta-analyse af Ronksley et al., 2011 (47) sammenhængen mellem alkohol og IHS-incidens og -dødelighed (47). De fandt en nedsat risiko for IHS-incidens ved alkoholindtag af 2,5-60 g/dag med en maksimal risikoreduktion ved 15-29,9 g/dag (RR=0,66 (95 % CI: 0,59-0,75)). For IHS-dødelighed fandt de en risikoreduktion ved alle mængder af alkoholindtag på 2,5 g/dag eller derover (47).

Ronksley et al., 2011 (47) har ydermere undersøgt, om der var forskel i risici mellem køn i analyser af ethvert alkoholindtag sammenlignet med intet alkoholindtag. Her fandt de, at der ikke var en signifikant forskel mellem køn for hverken incidens (mænd: RR=0,71 (95 % CI: 0,66-0,77), kvinder: RR=0,71 (95 % CI: 0,66-0,77)) eller dødelighed (mænd: RR=0,77 (95 % CI: 0,72-0,82), kvinder: RR=0,78 (95 % CI: 0,64-0,94)) (47). Dette stemte overens med resultater fra Zheng et al., 2015 (36), som ligeledes ikke fandt nogen signifikant forskel i risiko blandt køn ved associationen mellem alkoholindtag inddelt i tre kategorier (<15g/dag, 15-30g/dag og >30 g/dag) og risiko for IHS (36).

Colpani et al., 2018 (46) fandt i en meta-analyse af sammenhængen mellem moderat alkoholindtag (<98 g/uge) og generel forekomst af IHS blandt kvinder en signifikant reduceret relativ risiko for IHS (RR=0,72 (95 % CI: 0,56-0,91)) sammenlignet med kvinder, der ikke drak (46).

Zhao et al., 2017 (45) har undersøgt associationen mellem alkoholindtag og IHS-dødelighed. De fandt, at i studier, hvor der var justeret for hjertesundhed ved baseline og derudover justeret for en række øvrige variable (f.eks. køn, variation mellem studier, rygning og social status), var der ikke statistisk signifikant sammenhæng mellem alkoholindtag og IHS-dødelighed (lavt alkoholindtag (1,3-24,99 g/dag): RR=0,87 (95 % CI: 0,71-1,06)). Omvendt sås ved studier, der ikke havde justeret for hjertesundhed, en signifikant reduceret risiko for IHS-dødelighed ved både lavt (1,3-24,99 g/dag), middel (25-44,99 g/dag) og højt (45-64,99 g/dag) indtag af alkohol (45). Endvidere sås ingen statistisk signifikant association mellem lavt alkoholindtag og IHS-dødelighed i studier, der var

definerede som høj kvalitetsstudier (RR=0,86 (95 % CI: 0,68-1,09)) eller i studier, hvor gennemsnitsalderen var 55 eller yngre ved baseline (RR=0,95 (95 % CI: 0,75-1,21)).

Justering for karakteristika ved de inkluderede studier, herunder hjertesundhed ved baseline, influerer således på resultaterne. Imidlertid kan resultaterne fra studier, der har justeret for hjertesundhed ved baseline, være biased som følge af overjustering (90, 91), idet en eventuel effekt af alkohol på kendte risikofaktorer for hjertesygdom som for eksempel kolesterol, thrombolyse, trombocyt aggregation udelades af analyserne, hvorved resultaterne ikke nødvendigvis er udtryk for, at der ikke er en sammenhæng mellem alkoholforbrug og risiko for dødelighed af iskæmisk hjertesygdom.

Meta-analyser af dosis-respons sammenhæng mellem alkoholindtag og IHS fra GBD-studiet af Griswold et al., 2018 (8) viste en statistisk signifikant reduceret risiko for IHS ved alkoholindtag på 1-30 g/dag for kvinder og 1-38 g/dag for mænd (8). Herudover så man en signifikant øget risiko for IHS ved et alkoholindtag på mellem 92-147 g/dag blandt kvinder, mens der blandt mænd kun var en statistisk signifikant øget risiko for IHS ved et smalt interval på 90-93 g/dag (8). Dette er generelt i overensstemmelse med studiet af Roerecke et al., 2012 (40), om end resultaterne fra de to studier divergerer fra hinanden i dosis-respons analysen for mænd i forhold til intervallet for, hvor når der ses en beskyttende association mellem alkoholindtag og IHS.

I et systematisk review og meta-analyse af Roerecke et al., 2014 undersøgte man sammenhængen mellem kronisk højt alkoholindtag og IHS-incidens (både dødelighed og sygelighed) samt opdelt på IHS-dødelighed og sygelighed (42). Blandt mænd fandt man ingen signifikant association mellem alkoholindtag på >60 g/dag og hverken incidens, dødelighed eller sygelighed ved sammenligning med mænd, der aldrig havde indtaget alkohol. Ved sammenligning med mænd, som ikke indtog alkohol ved baseline, så man en signifikant nedsat risiko for IHS incidens ved indtag på >60 g/dag, men ikke en statistisk signifikant sammenhæng ved opdeling på IHS-sygelighed og dødelighed. Der var kun få studier blandt kvinder, hvorfor studiet kun konkluderer for mænd (42).

Drikkemønster

Der blev identificeret to systematiske reviews og meta-analyser af Roerecke et al., 2010 og 2014, som undersøgte sammenhængen mellem drikkemønster og IHS (48, 49). I begge studier undersøgte man, om associationen mellem alkoholindtag og IHS (sygelighed og dødelighed) var forskellig for to grupper af personer, som indtog den samme gennemsnitlige mængde af alkohol men med forskelligt drikkemønster (48, 49). Deltagerne var delt op efter, hvorvidt de havde eller ikke havde et episodisk stort alkoholindtag (rusdrikning). I meta-analysen af Roerecke et al., 2010 (48) fandt man, at personer, som havde et episodisk stort alkoholindtag (rusdrikning) (≥ 60 g/day min. 12 gange om året, men ikke mere end 5 gange per uge), havde 45 % øget risiko for IHS sammenlignet med personer, som havde et regelmæssigt moderat forbrug af alkohol (RR=1,45 (95 % CI: 1,24-1,70)) (48). I studiet blev det konkluderet, at når et gennemsnitligt lavt til moderat alkoholindtag blev kombineret med episoder med rusdrikning, forsvandt den beskyttende effekt af et moderat alkoholindtag på iskæmisk hjertesygdom.

Roerecke et al., 2014 (49) fandt, at personer med et gennemsnitligt forbrug på <30 g/dag, som ikke havde et episodisk stort alkoholindtag, havde en signifikant risikoreduktion på 36 % for IHS

(RR=0,64 (95 % CI: 0,53-0,71)) sammenlignet med personer, som aldrig havde indtaget alkohol. For gruppen af personer, som ligeledes havde et gennemsnitligt alkoholindtag på <30 g/dag, men som inkluderede et episodisk stort alkoholindtag, så man ingen statistisk signifikant association i forhold til IHS (RR=1,12 (95 % CI: 0,91-1,37)). Den relative risiko mellem disse to grupper var 1,75 (95 % CI: 1,36-2,25), hvilket vil sige, at risikoen for IHS var signifikant højere for de personer, som havde et gennemsnitligt moderat alkoholindtag, som var kombineret med episodisk stort alkoholindtag, sammenlignet med de personer, som havde tilsvarende gennemsnitlige alkoholindtag, men uden et episodisk stort alkoholindtag. Det konkluderes ligeledes i dette studie, at et episodisk højt alkoholindtag (rusdrikning) ikke var associeret med en beskyttende effekt på IHS, og at et mål for gennemsnitligt alkoholindtag ikke er tilstrækkeligt til at beskrive sammenhængen mellem alkoholindtag og risikoen for IHS (49).

Sygdomsbyrde

En undersøgelse af forekomsten af alkoholrelaterede dødsfald i Danmark i 2010 estimerede, at de 2.788 og 2.438 dødsfald, som skete blandt henholdsvis mænd og kvinder i 2010 på grund af iskæmisk hjertesygdom, ville have været forøget med henholdsvis 448,2 (16,1 %) og 334 (13,7 %) dødsfald, såfremt alkoholindtaget havde været nul (70).

Opsamling

Roerecke et al., 2012 (40) rapporterede samlet set, at der var en J-formet dosis-respons kurve for sammenhængen mellem alkoholindtag og relativ risiko for iskæmisk hjertesygdom, og at sammenhængen var forskellig for mænd og kvinder. Der skelnes i artiklen mellem sygelighed og dødelighed som følge af iskæmisk hjertesygdom. Blandt kvinder var der en nedsat risiko for dødelighed af iskæmisk hjertesygdom ved et alkoholindtag på op til ca. 2,5 genstande/dag, og der var en reduceret risiko for sygelighed som følge af iskæmisk hjertesygdom på op til 5 genstande/dag. Blandt mænd var der en nedsat risiko for dødelighed af iskæmisk hjertesygdom ved et alkoholindtag op til ca. 5 genstande/dag. Der var samtidig en reduceret risiko for sygelighed som følge af iskæmisk hjertesygdom ved ethvert alkoholindtag blandt mænd. Den laveste risiko for iskæmisk hjertesygdom blandt kvinder var ved et alkoholindtag på ca. 1 genstand/dag. Blandt mænd forekom den laveste risiko for iskæmisk hjertesygdom ved et alkoholindtag på mellem ca. 2,5 og 6 genstande/dag (for henholdsvis dødelighed og sygelighed) (40). Øvrige identificerede studier rapporterede i overensstemmelse hermed, at et lavt til moderat alkoholindtag var associeret med en beskyttende effekt på iskæmisk hjertesygdom. Der var dog variation imellem studierne i forhold til niveauet for, hvornår den beskyttende association ophører, og i forhold til, hvorvidt der blev observeret en øget risiko for iskæmisk hjertesygdom ved et højt alkoholindtag. Endvidere varierede det mellem studierne, om der var en kønsforskel i risikoen for iskæmisk hjertesygdom forbundet med alkoholindtag (8, 36, 40-47), og et enkelt studie pegede på, at justering for hjertesundhed og andre studiekaraktistika reducerede den observerede reducerede risiko ved et lavt alkoholindtag (45).

Systematiske reviews og meta-analyser viste, at den observerede beskyttende effekt af et lavt til moderat alkoholindtag på iskæmisk hjertesygdom ophørte, når der var tale om et episodisk højt alkoholindtag (rusdrikning) (48, 49).

På baggrund af antallet af dødsfald som følge af iskæmisk hjertesygdom i Danmark i 2010 blandt henholdsvis mænd og kvinder anslås det, at der ville have været henholdsvis 16 % og 13 % flere dødsfald, hvis alkoholindtaget havde været nul (70).

Øvrige helbredsmål

Betændelse i bugspytkirtlen

To systematiske reviews og meta-analyser af sammenhængen mellem alkoholindtag og udvikling af akut og kronisk betændelse i bugspytkirtlen opfyldte kriterierne for inklusion i denne litteraturgennemgang (8, 50). Studiet af Samokhvalov et al., 2015 (50) er det senest publicerede, der indeholder detaljerede analyser af sammenhængen mellem alkoholindtag og betændelse i bugspytkirtlen og er derfor primært beskrevet nedenfor. Studiet af Samokhvalov et al., 2015 blev ved gennemgang med AMSTAR II vurderet til at være af kritisk lav kvalitet.

Det systematiske review og meta-analyse af Samokhvalov et al. fra 2015 (50) inkluderede syv studier med i alt 157.026 deltagere med 3.618 tilfælde af enkelt episode eller tilbagevendende akut betændelse i bugspytkirtlen og 1.128 tilfælde af kronisk betændelse i bugspytkirtlen. Studierne undersøgte sammenhængen mellem alkoholindtag og risiko for udvikling af akut eller kronisk betændelse i bugspytkirtlen med gruppen af personer, der ikke indtog alkohol, som referencegruppe. Der blev analyseret for lineære eller non-lineære sammenhænge, og i de lineære analyser blev sammenhængen mellem alkoholindtag og sygdomsrisiko undersøgt med stigende alkoholindtag i trin på 25 g alkohol svarende til cirka 2 genstande/dag.

Meta-analyserne af akut betændelse i bugspytkirtlen viste for mænds vedkommende en lineær sammenhæng mellem alkoholindtag og sygdomsrisiko (25 g/dag: RR=1,38 (95 % CI: 1,12-1,69), 50 g/dag: RR=1,89 (95 % CI: 1,25-2,86), 75 g/dag: RR=2,60 (95 % CI: 1,40-4,83), 100 g/dag: RR=3,58 (95 % CI: 1,57-8,16)). For kvinders vedkommende var der tale om en ikke-lineær sammenhæng mellem alkoholindtag og risiko for akut betændelse i bugspytkirtlen, således at der blev observeret en potential gavnlige effekt af alkoholindtag op til 40 g/dag ($p=0,008$).

I forhold til kronisk betændelse i bugspytkirtlen var der ikke tilstrækkelig med data til at foretage kønsspecifikke analyser. Samlet for begge køn var der en lineær sammenhæng mellem alkoholindtag og sygdomsrisiko (25 g/dag: RR=1,58, (95 % CI: 1,32-1,90), 50 g/dag: RR=2,51 (95 % CI: 1,74-3,61), 75 g/dag: RR=3,97 (95 % CI: 2,30-6,85), 100 g/dag: RR=6,29 (95 % CI: 3,04-13,02)). Endvidere fandt man en lineær sammenhæng mellem alkoholindtag og risiko for akut og kronisk betændelse i bugspytkirtlen samlet set hos mænd, mens denne sammenhæng hos kvinder ikke var lineær med en potentiel gavnlige effekt op til et alkoholindtag på 40 g/dag ($p<0,001$).

I en kategorisk meta-analyse fandt man ved sammenligning af de personer, der drak 1-40 g/dag, med dem, der var afholdende, en uændret risiko for akut betændelse i bugspytkirtlen hos mænd (RR=1,10 (95 % CI: 0,69-1,74)) og en reduceret risiko hos kvinder (RR=0,76 (95 % CI: 0,60-0,97)).

De to asiatiske studier, der var inkluderet i Samokhvalov et al., 2015 (50) tydede på en lidt højere og mere lineær risikofunktion for kronisk betændelse i bugspytkirtlen sammenlignet med studier fra Europa og USA, men ellers var der kun mindre geografiske variationer.

Det konkluderes, at der var en dosis-respons sammenhæng mellem alkoholindtag og risiko for udvikling af både akut og kronisk betændelse i bugspytkirtlen hos mænd, således at et stigende forbrug var associeret med en stigende risiko. For kvinder var et alkoholindtag på op til 40 g/dag (svarende til 3-4 genstande/dag) forbundet med en lavere risiko for akut betændelse i bugspytkirtlen,

men et forbrug over 40 g/dag var associeret med en stigende risiko for både akut og kronisk betændelse i bugspytkirtlen (50).

GBD-studiet af Griswold et al., 2018 (8) viste i en dosis-respons analyse baseret på fire studier en statistisk signifikant øget relativ risiko for betændelse i bugspytkirtlen ved et alkoholindtag på 38 g/dag og derover (fælles for begge køn) sammenlignet med ikke at drikke alkohol. De relative risici forbundet med indtag af henholdsvis 1 til 5 genstande/dag var: 12 g/dag: RR=1,07 (95 % CI: 0,73-1,53), 24 g/dag: RR=1,23 (95 % CI: 0,81-1,78), 36 g/dag: RR=1,47 (95 % CI: 0,98-2,12), 48 g/dag: RR=1,72 (95 % CI: 1,13-2,53), 60 g/dag: RR=2,22 (95 % CI: 1,41-3,39) (8).

Drikkemønster

Der er ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser af drikkemønsterets betydning for udvikling af betændelse i bugspytkirtlen.

Sygdomsbyrde

En undersøgelse af forekomsten af alkoholrelaterede dødsfald i Danmark i 2010 estimerede, at ud af de 85 og 56 dødsfald, som skete blandt henholdsvis mænd og kvinder i 2010 på grund af betændelse i bugspytkirtlen, kunne henholdsvis 20,4 (24 %) og 5,7 (10,1 %) dødsfald henføres til alkoholindtag (70).

Opsamling

Samokhvalov et al., 2015 (50) rapporterede en dosis-respons sammenhæng mellem alkoholindtag og relativ risiko for udvikling af kronisk betændelse i bugspytkirtlen samlet for mænd og kvinder, hvor et stigende indtag var associeret med stigende risiko (ca. 2 genstande/dag (25 g/dag): RR=1,58 (95 % CI: 1,32-1,90), ca. 4 genstande/dag (50 g/dag): RR=2,51 (95 % CI: 1,74-3,61), ca. 6 genstande/dag (75 g/dag): RR=3,97 (95 % CI: 2,30-6,85), ca. 8 genstande/dag (100 g/dag): RR=6,29 (95 % CI: 3,04-13,02)). Hos mænd var et stigende alkoholindtag associeret med en stigende risiko for udvikling af akut betændelse i bugspytkirtlen. For kvinder var et alkoholindtag på op til 40 g/dag (svarende til 3-4 genstande/dag) forbundet med en lavere risiko for akut betændelse i bugspytkirtlen, mens et indtag over 40 g/dag var forbundet med en stigende risiko for akut betændelse i bugspytkirtlen. I det andet inkluderede studie (8) blev der også observeret en stigende risiko med stigende alkoholindtag. Her var der en signifikant øget risiko ved et alkoholindtag på ca. 3 genstande/dag og derover (8).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for betændelse i bugspytkirtlen.

I vurderingen af alkohols effekt på udvikling af akut og kronisk betændelse i bugspytkirtlen er det vigtigt at have for øje, at der især for disse sygdomme er andre og i nogle sammenhænge vigtigere risikofaktorer som galdesten og især tobaksrygning (92-94).

I Danmark er incidensen af akut betændelse i bugspytkirtlen ca. 30 per 100.000 indbyggere, og incidensen har været stigende, men der findes ikke nyere data (95). Det anslås, at blandt mænd og kvinder, der i 2010 døde af betændelse i bugspytkirtlen, kunne henholdsvis 24 % og 10 % af disse dødsfald henføres til alkoholindtag (70).

Skrumpelever

Tre systematiske og meta-analyser blev inkluderet i vurderingen af sammenhængen mellem alkoholindtag og risiko for udvikling af skrumpelever (8, 51, 52). Det senest publicerede systematiske review og meta-analyse af Roerecke et al., 2019 (51) er nedenfor primært beskrevet. Studiet blev ved gennemgang med AMSTAR II vurderet til at være af moderat kvalitet.

I det systematiske review og meta-analyse af Roerecke et al., 2019 (51) blev der inkluderet syv kohortestudier og to case-kontrol studier med i alt 2.629.2722 deltagere og i alt 5.505 tilfælde af skrumpelever. Referencegruppen var de deltagere, der aldrig havde drukket alkohol. Roerecke et al., 2019 fandt en eksponentielt stigende risiko for udvikling af skrumpelever med stigende alkoholindtag hos både mænd og kvinder. Først ved et alkoholindtag på 5 genstande/dag eller derover var der en signifikant øget risiko for udvikling af skrumpelever (5-6 genstande/dag RR=6,26 (95 % CI: 2,38-16,50), 7+ genstande/dag RR=10,70 (95 % CI: 2,95-38,78)). I de kønsspecifikke analyser fandt man, at kvinder ved et hvilket som helst alkoholindtag havde en højere risiko for skrumpelever i forhold til mænd. Kvinder havde således en øget risiko for skrumpelever ved et alkoholindtag på 1 genstand/dag eller mere (1 genstand/dag: RR=1,64 (95 % CI: 1,07-2,51), 2 genstande/dag: RR=4,33 (95 % CI: 2,59-7,25), 3-4 genstande/dag: RR=3,87 (95 % CI: 0,80-18,83), 5-6 genstande/dag: RR=12,44 (95 % CI: 6,65-23,27), 7+ genstande/dag: RR=24,58 (95 % CI: 14,77-40,90)). De tilsvarende tal for mænd viste, at mændene havde en statistisk signifikant øget risiko ved et forbrug på 7 genstande eller derover, men disse tal hviler på et begrænset antal studier (2 genstande/dag: RR=1,97 (95 % CI: 0,89-4,37), 3-4 genstande/dag: RR 2,62 (95 % CI: 0,42-16,21), 5-6 genstande/dag: RR=3,80 (95 % CI: 0,85-17,02), 7+ genstande/dag: RR=6,93 (95 % CI: 1,07-44,99)).

Der blev observeret en eksponentielt stigende risiko mellem alkoholindtag og den estimerede relative risiko for skrumpelever med stigende alkoholindtag. Case-kontrol studierne viste mindre relative risici end kohortestudierne. Med henblik på at reducere bias blev der i dette studie ekskluderet studier, hvor referencegruppen også inkluderede personer, der havde drukket meget lidt, eller studier med mindre end 50 tilfælde af skrumpelever. Dette er imidlertid også en af svaghederne ved studiet, idet det reducerede antallet af studier, der blev analyseret. Alligevel er denne meta-analyse den mest grundige analyse, som medtager de nyeste studier (51).

I en tidligere meta-analyse af Rehm et al., 2010 (52) (samme forfattergruppe som ovenfor) blev 14 kohorte studier og 3 case-kontrol studier med i alt 1.477.887 deltagere med i alt 3.384 tilfælde af skrumpelever analyseret. For det første viste studiet, at estimerne var højere, når dødelighed blev anvendt som udfaldsmål. For det andet var risikoestimerne for mænd lavere end for kvinder ved alle niveauer af alkoholindtag, uanset om udfaldsmålet var sygelighed eller dødelighed. Undersøgelsen konkluderede, at et alkoholindtag på op til 2 genstande/dag ikke medførte øget risiko for sygelighed grundet skrumpelever. Et alkoholindtag på mere end 2 genstande/dag hos kvinder og mere end 3 genstande/dag hos mænd var forbundet med en øget risiko for sygelighed af skrumpelever (52).

GBD-studiet af Griswold et al., 2018 (8) fandt en statistisk signifikant øget relativ risiko for skrumpelever og andre kroniske leversygdomme for mænd og kvinder samlet ved et alkoholindtag på 16 g/dag og derover svarende til cirka 1,5 genstand/dag. De estimerede relative risici for et gennemsnitligt alkoholindtag på henholdsvis 1 til 5 genstande/dag var: 12 g/dag: RR=1,24 (95 % CI: 0,88-

1,71), 24 g/dag: RR=2,05 (95 % CI: 1,39-2,90), 36 g/dag: RR=3,27 (95 % CI: 2,15-4,79), 48 g/dag: RR=4,67 (95 % CI: 3,04-6,92) og 60 g/dag: RR=6,27 (95 % CI: 3,96-9,32) (8).

Sygdomsbyrde

Der er ikke blevet identificeret studier, der specifikt har undersøgt ætiologiske fraktioner af alkoholisk skrumpelever. Jepsen et al., 2008 (96) fandt incidensrater af alkoholisk skrumpelever i Danmark i perioden 2001-2005 på henholdsvis 265 og 118 per 1.000.000 personer per år for henholdsvis mænd og kvinder. På baggrund af relativ risiko estimater fra Rehm et al., 2010 (52) og fordeling af alkoholindtag i Danmark i 2010 beregnede Eliassen et al., 2014 (70) den ætiologiske fraktion for skrumpelever til 76 % hos kvinder og 73 % hos mænd, og på baggrund heraf blev det estimeret, at der i Danmark var 227 kvinder og 453 mænd, der døde af skrumpelever i 2010.

Drikkemønster

Der er ikke identificeret systematiske reviews eller meta-analyser, som har beregnet separate estimater af forskellige drikkemønstre, men enkeltstudier har vist, at kontinuerlig alkoholindtagelse snarere end rusdrikning er forbundet med størst risiko for skrumpelever (97-99) som et af de få områder, hvor det er sådan.

Opsamling

Roerecke et al., 2019 (51) rapporterede en dosisafhængig eksponentielt stigende relativ risiko for udvikling af skrumpelever med stigende alkoholindtag hos både mænd og kvinder. Der var en enlydlig større risiko for kvinder i forhold til mænd. Kvinder havde en øget risiko for udvikling af skrumpelever ved et alkoholindtag på 1 genstand/dag eller derover (1 genstand/dag RR=1,64 (95 % CI: 1,07-2,51), 2 genstande/dag RR=4,33 (95 % CI: 2,59-7,25), 3-4 genstande/dag RR=3,87 (95 % CI: 0,80 -18,83), 5-6 genstande/dag RR=12,44 (95 % CI: 6,65-23,27), 7+ genstande/dag RR=24,58 (95 % CI: 14,77-40,90)). Hos mænd så man også en eksponentielt stigende risiko for udvikling af skrumpelever med stigende alkoholindtag, men den øgede risiko blev først statistisk signifikant ved et alkoholindtag på 7 eller flere genstande/dag (RR=6,93 (95 % CI: 1,07-44,99)). Analyserne er imidlertid baseret på relativt få studier og dermed forbundet med en vis statistisk usikkerhed (51). I det andet identificerede systematiske review af Rehm et al., 2010 (52) blev det rapporteret, at et alkoholindtag på mere end 2 genstande/dag hos kvinder og mere end 3 genstande/dag hos mænd var forbundet med en øget risiko for sygelighed af skrumpelever (52).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for skrumpelever.

Det estimeres, at blandt danskere, der i 2010 døde af skrumpelever, kunne henholdsvis 76 % af disse dødstilfælde hos kvinder og 73 % hos mænd henføres til indtag af alkohol (70).

Type 2-diabetes

Tre systematiske reviews og meta-analyser af sammenhængen mellem alkoholindtag og risikoen for udvikling af type 2-diabetes levede op til inklusionskriterierne (8, 53, 54). I nedenstående sammenfatning beskrives primært studiet af Knott et al., 2015 (53), da dette studie inkluderede det højeste antal primærstudier samt en række relevante supplerende analyser af relevans for denne litteraturgennemgang. Studiet blev ved gennemgang med AMSTAR II vurderet til at være af moderat kvalitet.

Det systematiske reviewstudie af Knott et al., 2015 (53) inkluderede 38 studier, primært kohortestudier, med data tilgængelig fra 1.082.639 mænd (heraf 79.633 med type 2-diabetes) og 819.966 kvinder (heraf 46.293 med type 2-diabetes) (53). Meta-analyser viste en signifikant forskel mellem køn. Blandt kvinder var et alkoholindtag på <71 g/dag associeret med en reduceret risiko for type 2-diabetes i forhold til referencegruppen bestående af kvinder, der enten aldrig havde indtaget alkohol, eller kvinder, der var ophørt med at indtage alkohol. Den estimerede maksimale reducerede risiko var 34 % ved alkoholindtag på 31-37 g/dag. Dette svarer til ca. 3 genstande/dag i en dansk kontekst. Blandt mænd blev der ikke observeret en ændret risiko for type 2-diabetes med stigende alkoholindtag (der er i artiklen ikke angivet specifikke estimater for den viste dosis-respons kurve hos mænd).

Der blev ligeledes observeret en signifikant forskel i forhold til referencekategori. Supplerende meta-analyser baseret på fem studier, hvor referencegruppen udelukkende bestod af personer, der aldrig har indtaget alkohol, viste en reduceret risiko for type 2-diabetes ved alkoholindtag <61 g/dag blandt kvinder. Blandt mænd blev der ved denne subanalyse ikke observeret en reduktion i risiko for type 2-diabetes ved nogen niveauer af alkoholindtag.

Yderligere supplerende meta-analyser justeret for køn og referencegruppe viste, at den observerede reduktion i risiko for type 2-diabetes var mindre ved studier, der havde anvendt et objektivi mål for case-bestemmelse (21 studier), sammenlignet med studier, der havde anvendt selvrappor- teret case-bestemmelse (11 studier). Ved opdeling på geografisk område viste meta-analyser en reduceret risiko for type 2-diabetes hos studiepopulationer fra ikke-asiatiske områder, mens der ikke blev fundet en reduceret risiko hos asiatiske studiepopulationer i forhold til referencegruppen (53).

Det konkluderes i studiet, at der ses en reduceret relativ risiko for type 2-diabetes ved moderat ind- tag af alkohol blandt kvinder, men ikke blandt mænd. Endvidere indikerede studiets resultater, at valg af referencegruppe havde en betydning for resultaterne, men et forbehold herfor er, at disse analyser kun er baseret på fem studier. Yderligere stratificerede analyser viste størst risikoreduk- tion blandt ikke-asiatiske studiepopulationer (53).

I overensstemmelse med resultaterne fra Knott et al., 2015 (53) sås i GBD-studiet af Griswold et al., 2018 (8) ingen signifikant association mellem risikoen for diabetes ved nogen niveauer af alko- holindtag hos mænd. Hos kvinder viste dosis-respons meta-analysen, at et alkoholindtag i interval- let fra 1-34 g/dag var associeret med en reduceret risiko for udvikling af diabetes. Dette svarer til et alkoholindtag på op til 2,8 genstande/dag i en dansk kontekst. Alkoholindtag over 34 g/dag blandt kvinder var ikke statistisk signifikant associeret med risikoen for udvikling af diabetes. Der er i disse

meta-analyser justeret for betydningen af inkludering af personer med et tidligere alkoholindtag i referencegruppen (8).

Det systematiske review og meta-analyse af Li et al., 2016 (54) inkluderede 26 studier. Estimerede dosis-respons kurver i Li et al., 2016 viste en reduceret risiko for type 2-diabetes ved alkoholindtag <30 g/dag blandt alle kohorter. Ved opdeling på køn blev der ligeledes fundet en reduceret risiko blandt kvinder ved <20 g/dag og i modsætning til studiet af Knott et al., 2015 sås også en reduceret risiko blandt mænd ved et alkoholindtag <40 g/dag. Kategoriske sub-analyser viste, at der ikke var statistisk signifikant forskel i risiko for type 2-diabetes blandt deltagere \geq 60 år sammenlignet med deltagere <60 år (54).

Drikkemønster

Ifølge et systematisk oversigtsstudie af reviews af Rehm et al., 2017 er der ikke udført tilstrækkeligt antal studier til at kunne konkludere på, hvorvidt drikkemønster har en selvstændig betydning for risikoen for udvikling af type 2-diabetes (72).

Sygdomsbyrde

En undersøgelse af forekomsten af alkoholrelaterede dødsfald i Danmark i 2010 estimerede, at ud af de 717 og 551 dødsfald, som skete blandt henholdsvis mænd og kvinder i 2010 på grund af diabetes, kunne henholdsvis 19,8 (2,8 %) og 21 (3,8 %) dødsfald henføres til alkohol. Disse dødsfald lå alle i de grupper, der drak mere end højrisikogrænserne (henholdsvis 14 genstande om ugen for kvinder og 21 genstande om ugen for mænd). Omvendt blev det estimeret, at henholdsvis 48,3 (6,7 %) og 96,6 (17,5 %) dødsfald blandt henholdsvis mænd og kvinder blev forebygget af alkoholindtag (70).

Opsamling

Knott et al., 2015 rapporterede (53), at et alkoholindtag på mindre end ca. 6 genstande/dag (<71 g/dag) hos kvinder nedsatte den relative risiko for type 2-diabetes. Den maksimale nedsatte risiko for type 2-diabetes på 34 % sås ved et alkoholindtag på omkring 3 genstande/dag. Hos mænd var der ikke en ændret relativ risiko for type 2-diabetes ved et stigende alkoholindtag (53). Disse resultater er i overensstemmelse med estimererne fra GBD-studiet af Griswold et al., 2018 (8), omend den nedsatte risiko for diabetes hos kvinder i dette studie var ved alkoholindtag på op til ca. 3 genstande/dag (8). I det tredje identificerede studie fandt man i modsætning til de to øvrige studier også en nedsat risiko for type 2-diabetes hos mænd ved et alkoholindtag på op til ca. 3 genstande/dag (<40 g alkohol/dag) (54).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for risikoen for type 2-diabetes.

En undersøgelse af alkoholrelaterede dødsfald i Danmark estimerede, at der samlet set blev forebygget diabetes-relaterede dødsfald hos både mænd og kvinder på baggrund af alkoholindtag (70).

Dødelighed af alle årsager

Der blev identificeret tre systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt associationen mellem alkoholindtag og dødelighed af alle årsager (all-cause mortality), og som levede op til inklusionskriterierne (55-57). I nedenstående sammenfatning beskrives primært studiet af Stockwell et al., 2016, da dette er det senest publiceret studie af sammenhængen mellem dødelighed af alle årsager og alkoholindtag (55). Studiet blev ved gennemgang med AMSTAR II vurderet til at være af moderat kvalitet.

Det systematiske review og meta-analyse af Stockwell et al., 2016 (55) var baseret på 87 prospektive kohortestudier, der undersøgte associationen mellem alkoholindtag og dødelighed af alle årsager. Studiet indeholdt en serie af analyser, der havde til formål at undersøge betydningen af bias som følge af sammensætningen af referencekategori (for eksempel om personer med tidligere alkoholindtag og lejlighedsvist alkoholindtag er inkluderet i referencekategorien sammen med personer med livslang afholdenhed) samt andre studiekaraktistika for associationen mellem alkoholindtag og dødelighed af alle årsager. Der blev ikke fundet en signifikant effektmodifikation af køn, hvorfor estimater blev præsenteret samlet for begge køn.

I en fuld justeret model, hvor der dels var justeret for en lang række studiekaraktistika, dels var taget højde for bias som følge af sammensætningen af referencekategori, blev der ikke fundet en sammenhæng mellem dødelighed af alle årsager og et lavt (1,30-<25 g/dag) alkoholindtag (RR=0,97 (95 % CI: 0,88-1,07)) eller moderat (25-<45 g/dag) alkoholindtag (RR=1,07 (95 % CI: 0,97-1,18)). Et højt (45-<65 g/dag) og meget højt (\geq 65 g/dag) alkoholindtag svarende til et alkoholindtag på 3,8-5,4 genstande/dag eller derover var i denne analyse associeret med en øget risiko for dødelighed af alle årsager (45-<65 g/dag: RR=1,24 (95 % CI: 1,12-1,37), \geq 65 g/dag: RR=1,44 (95 % CI: 1,30-1,60)). En yderligere analyse, hvor der kun blev inkluderet studier defineret som høj kvalitetsstudier, viste, at dødeligheden var uafhængig af alkoholindtag ved indtag under 5,4 genstande/dag, mens et meget højt indtag (\geq 65 g/dag) var associeret med en øget risiko for dødelighed (RR=1,58 (95 % CI: 1,05-2,38)).

Meta-analyser uden justering for referencekategori-bias og confounding fra studiekaraktistika viste en J-formet dosis-respons sammenhæng. Således blev der rapporteret en reduceret risiko for dødelighed af alle årsager blandt personer med lejlighedsvist (<1,30 g/dag) og lavt (1,30-<25 g/dag) alkoholindtag (henholdsvis RR=0,84 (95 % CI: 0,79-0,89) og RR=0,86 (95 % CI: 0,83-0,90)). Et moderat alkoholindtag var associeret med en lille reduceret risiko (RR=0,95 (95 % CI: 0,91-1,00)). Et højt (45-<65 g/dag) og meget højt (\geq 65 g/dag) alkoholindtag var associeret med en øget risiko for dødelighed af alle årsager (henholdsvis RR=1,12 (95 % CI: 1,07-1,17) og RR=1,29 (95 % CI: 1,22-1,36)).

Det konkluderes i studiet, at studiedesign, justering for relevante confoundere og bias som følge af valg af referencekategori har betydning for estimater for sammenhængen mellem alkoholindtag og dødelighed af alle årsager. Når der blev taget højde for disse faktorer i analyserne, steg risikoen for dødelighed af alle årsager ved et alkoholindtag på 3,8-5,4 genstande/dag eller derover, mens der ikke blev observeret en ændret risiko ved et alkoholindtag derunder sammenlignet med intet alkoholindtag (55).

En J-formet dosis-respons sammenhæng mellem alkoholindtag og dødelighed af alle årsager blev ligeledes rapporteret i meta-analyser af Wang et al., 2014, for både mænd og kvinder (56). Fokus i

dette studie var forskelle i risici mellem kønnene. I dosis-respons meta-analyser fandt Wang et al., 2014 en statistisk signifikant reduceret risiko for dødelighed af alle årsager ved et alkoholindtag på henholdsvis 10 og 25 g/dag samt ingen ændret risiko ved et alkoholindtag på 50 g/dag for både mænd og kvinder. For kvinder var der en signifikant øget risiko ved et alkoholindtag på 75, 90 og 100 g/dag, mens der for mænd var en signifikant øget risiko ved et alkoholindtag på 90 og 100 g/dag. I en sammenligning af risikoen hos kvinder i forhold til mænd rapporteredes en øget risiko for dødelighed hos kvinder sammenlignet med mænd ved et højt alkoholindtag (75 g/dag eller derover, svarende til 6,25 genstande/dag), mens risikoen ikke var forskellig mellem kønnene ved lavere alkoholindtag. En subanalyse med opdeling på region viste en signifikant overordnet øget risiko for dødelighed ved alkoholindtag versus intet alkoholindtag hos kvinder i forhold til mænd blandt studier fra Asien (6 studier), men ikke blandt studier fra ikke-asiatiske lande (18 studier) (56).

I et systematisk review og meta-analyse af Jayasekara et al., 2014 blev der også observeret en J-formet dosis-respons sammenhæng mellem alkoholindtag målt over tid og dødelighed af alle årsager blandt mænd. Der var ikke tilstrækkelig data til at udføre meta-analyser blandt kvinder (57).

I studierne af Wang et al., 2014 (56) og Jayasekara et al., 2014 (57) bestod referencegruppen i begge studier af afholdende personer. I studiet af Wang et al., 2014 blev der inkluderet studier, der som et minimum havde justeret for alder. Ovenstående resultater er i overensstemmelse med resultaterne fra de meta-analyser af Stockwell et al., 2016 (55), der ikke var justeret for bias som følge af sammensætning af referencekategori eller studiekaraktistika.

Drikkemønster

Der er ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt betydningen af drikkemønster i forhold til dødelighed af alle årsager.

Sygdomsbyrde

En dansk undersøgelse af forekomsten af alkoholrelaterede dødsfald i Danmark i 2010 (70) estimerede, at 2.522 dødsfald blandt mænd og 1.373 blandt kvinder kunne tilskrives alkoholindtag. Dette svarede til henholdsvis 9,5 % og 5,0 % af alle dødsfald i Danmark blandt mænd og kvinder. Samtidig blev det estimeret, at 583 (2,2 %) og 765 (2,8 %) dødsfald blandt mænd og kvinder blev forebygget af alkoholindtag som følge af dets beskyttende effekt i forhold til eksempelvis iskæmisk hjertesygdom og diabetes. Samlet set bidrog alkoholindtag således til 1.939 dødsfald blandt mænd og 608 blandt kvinder i Danmark i 2010. Størstedelen af de estimerede alkoholrelaterede dødsfald skete blandt personer med et højt alkoholindtag (henholdsvis >21/14 genstande om ugen for mænd og kvinder). Desuden blev det estimeret, at hvis alle danskeres alkoholindtag var under nuværende højrisikogrænse på >21 og >14 genstande per uge for henholdsvis mænd og kvinder og uden forekomst af rusdrikning, ville antallet af dødsfald forårsaget af alkohol falde til 1.186, og antallet af dødsfald forebygget af alkohol ville stige til 1.402. Hvis alle havde et alkoholindtag under lavrisikogrænsen på henholdsvis ≤14/7 genstande om ugen for mænd og kvinder og uden rusdrikning, ville antallet af dødsfald forårsaget af alkohol falde til 782 og antallet af dødsfald forebygget af alkohol være 1.391. Den største gevinst opnås derfor ifølge denne undersøgelse ved overholdelse af højrisikogrænsen, mens gevinsten ved yderligere overholdelse af lavrisikogrænsen er mindre (70).

På globalt plan blev det i GBD-studiet af Griswold et al., 2018 (58) estimeret, at indtag af alkohol bidrog til 2,8 millioner (95 % CI: 2,4-3,3) dødsfald i 2016, hvilket svarede til 2,2 % (95 % CI: 1,5-3,0) af det samlede antal aldersstandardiserede dødsfald blandt kvinder og 6,8 % blandt mænd (95 % CI: 5,8-8,0) i 2016 (58).

Opsamling

Stockwell et al., 2016 (55) rapporterede i en meta-analyse af sammenhængen mellem alkoholindtag og dødelighed af alle årsager, at sammensætningen af referencegruppen og andre karakteristika ved de inkluderede studier kan have betydning for resultaterne. Når der blev taget højde for disse faktorer, var den relative risiko for dødelighed af alle årsager uafhængig af alkoholindtag op til et gennemsnitligt indtag lidt under 4 genstande/dag, og først ved et alkoholindtag derover steg den relative risiko (45-<65 g/dag: RR=1,24 (95 % CI: 1,12-1,37), ≥65 g/dag: RR=1,44 (95 % CI: 1,30-1,60)). Der blev således ikke fundet en lavere relativ risiko for dødelighed (dvs. ingen sundhedsgevinst) ved lavt alkoholindtag, som tilfældet var i analyser uden videre justering. Her blev det fundet, at et lavt alkoholindtag på 2 genstande/dag og derunder nedsatte den relative risiko for dødelighed af alle årsager (<1,30 g/dag: RR=0,84 (95 % CI: 0,79-0,89), 1,30-<25 g/dag: RR=0,86 (95 % CI: 0,83-0,90)). Derudover var der en øget risiko ved et alkoholindtag på ca. 4-5 genstande/dag og derover (45-<65 g/dag: RR=1,12 (95 % CI: 1,07-1,17), ≥65 g/dag: RR=1,29 (95 % CI: 1,22-1,36)). Dette benævnes også en J-formet sammenhæng. Dette gjorde sig gældende for både mænd og kvinder.

Resultaterne fra analyserne uden videre justering er i overensstemmelse med konklusionerne i to øvrige identificerede systematiske reviews (56, 57), der ligeledes rapporterede en J-formet sammenhæng mellem alkoholindtag og dødelighed af alle årsager. Wang et al., 2014 rapporterede derudover, at der ikke var en kønsforskel i risikoen for dødelighed af alle årsager ved et alkoholindtag på under ca. 6 genstande/dag (<75 g/dag), mens et alkoholindtag på ca. 6 genstande og derover (75 g/dag) var forbundet med en øget risiko for dødelighed hos kvinder sammenlignet med mænd (56).

Der blev ikke identificeret systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt, om drikkemønsteret har en selvstændig betydning for dødelighed af alle årsager.

Det anslås, at 9,5 % og 5,0 % af alle dødsfald blandt henholdsvis mænd og kvinder i Danmark i 2010 var relateret til alkoholindtag (70).

Beskrivelse af analyse af risiko på tværs af sundhedsrelaterede udfaldsmål

Nedenfor er beskrevet resultaterne af en analyse af det niveau af alkoholindtag, der minimerer risikoen for skadelige konsekvenser. Analysen er fra det centrale studie af Griswold et al. (forfattergruppen 'GBD 2016 Alcohol Collaborators') (GBD-studiet) publiceret i 2018, som har undersøgt betydningen af alkoholindtag for sygdomsbyrden i 195 lande og områder (58).

Baseret på data fra 592 prospektive og retrospektive studier er der udført dosis-respons meta-analyser af den relative risiko forbundet med alkoholindtag i relation til 23 forskellige outcomes, eksempelvis udvalgte hjertekar- og kræftsygdomme, diabetes, tuberkulose, ulykker, vold og nedre respiratoriske infektioner. Den samlede studiepopulation fra de 592 studier udgør 28 millioner individer og 649.000 cases. Endvidere er der i studiet estimeret prævalensen af nuværende alkoholindtag, afholdenhed, fordelingen af alkoholindtag blandt personer med nuværende alkoholindtag, og der er beregnet den sygdomsbyrde, der kan tilskrives alkoholindtag i form af dødelighed og sygdomsjusterede leveår (DALY – disability-adjusted life-years). Disse mål er beregnet for 195 lande/områder i verden fra 1990 til 2016 for begge køn i 5-års aldersgrupper i alderen 15 år og op efter.

Med udgangspunkt i de beregnede dosis-respons kurver samt de estimerede DALYs har forfatterne beregnet det niveau af alkoholindtag, som minimerer et individs samlede risiko for tab af sundhed. I korte træk er dette mål baseret på de relative risici, der blev estimeret i dosis-respons kurverne udført for de 23 outcomes. Hvert af disse risiko-outcomes blev vægtet i forhold til det enkelte udfaldsmåls aldersstandardiserede DALY rate per 100.000 i 2016 for begge køn.

Resultatet af denne vægtede analyse af alle de inkluderede associerede risici ved alkoholindtag viste, at et indtag på 0 genstande/dag (1 genstand defineret som 10 g alkohol) (95 % CI: 0,0-0,8) minimerede den overordnede risiko for tab af sundhed. De beskyttende effekter af alkohol, som blev observeret i forhold til iskæmisk hjertesygdom og diabetes hos kvinder, blev således udlignet af de risici, der blev observeret for blandt andet kræft.

Denne vægtede analyse viste således ingen sundhedsgevinst ved et lavt alkoholindtag, når der blev inddraget information fra alle de udvalgte udfaldsmål (58). Lavt alkoholindtag (1 genstand/dag) var i denne analyse associeret med en meget lille forøget risiko. Estimerne fra denne analyse blev uddybet i forbindelse med udgivelsen af studiet (100). Heraf fremgik det, at den relative risiko for at udvikle en af de 23 alkoholrelaterede helbredskonsekvenser ved indtag af 1 genstand/dag var 0,5 %. I absolutte tal betyder dette, at 918 ud af 100.000 i alderen 15 til 95 år ville få et af disse 23 udfaldsmål inden for et år, hvis de i gennemsnit indtog 1 genstand/dag, mens det gjaldt for 914 ud af 100.000 i alderen 15 til 95 år, hvis de ikke indtog alkohol. Den relative risiko steg til 7 % hos personer, der indtog 2 genstande/dag og til 37 % hos personer, der indtog 5 genstande/dag (100). Ved omregning til 1 genstand defineret som 12 g ren alkohol var den relative risiko for få et af disse 23 udfaldsmål inden for et år ved et alkoholindtag på henholdsvis 1, 2 og 5 genstande/dag: RR=1,02 (95 % CI: 0,99-1,05), RR=1,10 (95 % CI: 1,06-1,15) og RR=1,51 (95 % CI: 1,43-1,59) (8).

Mendelske randomiseringstudier

Mendelsk randomisering er en metode, hvor man kan sammenligne grupper, der kun adskiller sig på genetiske varianter, der er associeret med den eksponering, der undersøges. Inden for alkoholforskning anvendes genetiske varianter, der medfører, at den ene gruppe personer drikker mindre end den anden gruppe. På den måde efterligner metoden den måde, klassiske undersøgelsesmetoder som lodtrækningsforsøg virker på. Herved forsøger man at undgå indflydelse fra forstyrrende faktorer, som kan påvirke sammenhængen mellem alkohol og sygdomsudvikling. Der anvendes oftest arvelige variationer i de enzymer, der omsætter alkohol, og som også har vist sig at hænge sammen med den pågældendes alkoholforbrug. Sådanne arvelige træk ændres ikke i løbet af livet. Nedenfor gennemgås de systematiske reviews over mendelske randomiserede studier eller studier, hvor der er anvendt arvelige variationer som markører for alkoholindtagelse.

De arvelige varianter (af ADH1B og ADH1C generne), som omsætter alkohol hurtigst, giver den højeste koncentration af et giftstof i blodet – acetaldehyd – og de personer har et lavere alkoholforbrug end de, der har andre arvelige varianter, som giver lavere koncentrationer af giftstoffet acetaldehyd. Desuden er der stor geografisk variation i forekomsten af de arvelige faktorer. De, som omsætter alkohol hurtigst, er hyppige i asiatiske populationer (op til 85 %), men sjældnere i Afrika (15 % eller mindre) og Europa (10 % eller mindre). Andre hurtige varianter er hyppigere i både kaukasiske populationer (op til 69 %), i afrikanske populationer (op 90 %) og i asiatiske populationer (op til 100 %) (65). Det kan være et problem, at effekten af arvelige faktorer i nogle tilfælde er medieret af noget andet end alkohol som sådan (det kaldes pleiotrope effekter). Det er for eksempel påvist, at en arvelig variant af et enzym, der omsætter giftstoffet acetaldehyd langsomt (ALDH2 variant), der især ses hos asiatiske befolkninger, er associeret med høj hyppighed af hjertesygdom (101). Derfor er der tale om meget komplekse sammenhænge mellem alkoholforbrug, arvelige faktorer og udvikling af sygdom.

Hjertekarsygdom

Holmes et al., 2014 (59) analyserede individuelle data fra 54 epidemiologiske studier med i alt 261.991 deltagere af europæisk oprindelse. Undersøgelseskonceptet hviler på det fænomen, at rs 1229984 A varianten af ADH1B genet er associeret med et lavt alkoholforbrug, lavere blod-alkohol koncentrationer, lavere risiko for alkoholafhængighed, hyppigere flushing-symptomer ved alkoholindtagelse og en op til 40 gange hurtigere omsætning af alkohol til acetaldehyd.

Studiet bekræftede, at bærerne af denne genetiske variant var associeret med lavere alkoholforbrug, lavere risiko for rusdrikning og højere sandsynlighed for at være afholdende. Herudover fandt man, at dem, der havde denne genetiske variant, havde lavere blodtryk, lavere hyppighed af interleukin-6, C-reaktiv protein, lavere BMI og taljeomkreds samt lavere ikke-HDL kolesterol koncentrationer. De personer, der var bærere af den genetiske variant, havde lavere risiko for iskæmisk hjertesygdom og for blodprop i hjernen (iskæmisk stroke) i forhold til de personer, der havde øvrige varianter af ADH1B genet. Herudover fandt man ikke forskelle på genetiske varianters risiko, når de blev sammenlignet med grupper med samme alkoholindtagelse som dokumentation for, at der er tale om en kausal sammenhæng mellem alkoholforbrug og risiko for iskæmisk hjertesygdom og blodprop i hjernen. Man kunne ikke bekræfte den beskyttende effekt af et lavt eller moderat alkoholindtag på hjertekarsygdomme, som konventionelle epidemiologiske studier har vist. Forfatterne konkluderer, at europæere, som er genetisk disponeret for at drikke mindre, har lavere risiko for hjertekarsygdomme (59).

Når man skal vurdere resultater af mendelsk randomiserede studier, skal man holde sig for øje, at kun en mindre del af variationen i alkoholindtag kan forklares af de anvendte arvelige faktorer. Desuden kan man ikke afvise, at den øgede acetaldehydkoncentration hos de personer, der har den genetiske variant, har betydning for risikoen for hjertekarsygdomme.

Drogan et al., 2012 (60) foretog en meta-analyse af betydningen af alkoholindtag, genetiske varianter i ADH og risiko for hjertekarsygdomme. Der blev inkluderet otte studier, hvoraf to analyserede rs 1229984 varianter af ADH1B genet og syv analyserede ADH1C varianter. Man fandt ikke nogen association mellem ADH genotyper og risiko for hjertekarsygdom og kunne ikke bekræfte en kausal sammenhæng mellem alkoholindtag og hjertekarsygdom (60).

Betændelse i bugspytkirtlen

Meta-analysen af Fang et al. fra 2015 (61) fandt en øget risiko for betændelse i bugspytkirtlen – især kronisk betændelse i bugspytkirtlen – hos individer med den hurtige variant af ADH1C genotyper. Det er den genotype, der er associeret med lavt alkoholforbrug, så den påviste effekt er mest sandsynlig associeret med en øget acetaldehydkoncentration.

Kræft

Tan et al., 2019 (62) foretog en meta-analyse af 66 studier, hvoraf 48 var på asiatiske studiepopulationer, 15 var på kaukasiske studiepopulationer, og tre var fra blandede etniske grupper. Generelt finder man lavere risiko for kræft hos de personer, der har den genetiske variant ADH1B Arg47His, som er associeret med lavt alkoholindtag og kræftisiko. Opdelt på etnicitet fandt man i modsætning til en lavere kræftisiko hos asiater en højere kræftisiko hos kaukasiske befolkningsgrupper. Der er imidlertid meget stor heterogenitet, når der analyseres på specifikke kræfttyper. Der er separate estimater fra de tre etniske grupper – imidlertid kun på kræftudvikling generelt som udfaldsmål og ikke på de enkelte kræfttyper. I diskussionsafsnittet rapporteres på analyse opdelt på etnisk gruppe, men for kaukasere vises kun estimater for tyk- og endetarmskræft.

Studierne fra Asien kommer til at tælle meget i de samlede resultaterne, og på grund af den store geografiske variation i de genotyper, der har betydning for alkoholomsætning og alkoholindtag, er det et problem for fortolkningen.

Xue et al., 2012 (63) fokuserede på sammenhængen mellem den hurtige ADH1C genotype og risiko for kræftudvikling generelt. Der blev inkluderet 35 case-kontrol studier heraf 19 studier med europæiske populationer. I en stratificeret analyse fandt man en øget risiko for kræft hos dem, der havde den hurtige ADH1C genotype i afrikanske og asiatiske populationer, men ikke i europæiske populationer. Den hurtige ADH1C genotype er associeret med et lavt alkoholforbrug, og resultatet afspejler formentlig en højere koncentration af acetaldehyd, hvis man har denne genotype.

Mao et al., 2015 (66) udførte en systematisk litteratursøgning og en meta-analyse af sammenhængen mellem ADH1C genotype og risiko for brystkræft. Der blev inkluderet fire studier, som alle var med kaukasiske eller blandede populationer. I dette studie kiggede man på andre alkoholmetaboliserende genotyper, nemlig varianter af genet ADH1C, som har tre varianter, som kan klassificeres som hurtig, intermediær eller langsom. Der blev ikke fundet nogen sammenhæng mellem ADH1C genotype og risiko for brystkræft. Undersøgelsen er ikke baseret på originale data, og der er ikke

foretaget justering for confoundere, og man kan ikke sikkert konkludere noget om betydningen af ADH1C genet for udvikling af brystkræft.

I en anden meta-analyse fra 2012 fandt Wang et al., 2012 (67) heller ikke nogen sammenhæng mellem ADH1C genotype og risiko for udvikling af brystkræft. Tolv studier blev inkluderet med i alt 6.159 tilfælde af brystkræft og 5.732 kontroller, som alle var af kaukasisk afstamning. Om resultatet kan sige noget om en kausal sammenhæng mellem alkoholforbrug og udvikling af brystkræft er tvivlsomt.

I 2016 foretog Mao et al. (64) en meta-analyse af sammenhængene mellem ADH1B polymorfisme og risiko for spiserørskræft. Der indgik 22 studier (19 asiatiske populationer og tre ikke asiatiske populationer) i analysen. Der var i alt 9.338 tilfælde af spiserørskræft og 14.896 matchede kontroller. I både ikke-asiatiske populationer, men især i asiatiske populationer, blev der fundet en sammenhæng mellem den hurtige variant af ADH1B genet og udvikling af spiserørskræft. Det kunne tolkes som dokumentation for en kausal sammenhæng mellem alkoholforbrug og udvikling af spiserørskræft, men det er vanskeligt at vurdere, om den øgede risiko er associeret til alkoholindtaget per se, til en forhøjet acetaldehydkoncentration eller en anden kompleks genetisk sammenhæng.

Sammenhængen mellem ADH1B og ADH1C genotyper og risiko for udvikling af hoved-halskræft blev undersøgt i en meta-analyse af Chang et al., 2012 (65). Der blev inkluderet 13 studier (fem fra Asien, et fra Nordamerika, fem fra Europa, to fra Latinamerika), hvor der var analyseret ADH1B genotyper og 22 studier (tre fra Asien, fem fra Nordamerika, ti fra Europa, fire fra Latinamerika), hvor der var analyseret ADH1C genotyper. Analyserne viste, at de personer, der havde genetiske varianter, som medfører hurtig omsætning af alkohol til acetaldehyd, havde mindst risiko for udvikling af kræfttyper i hoved-hals regionen. Det gjaldt for europæiske populationer, men var særlig udtalt i asiatiske populationer. Disse genotyper er også de genotyper, der er associeret med et lavere alkoholindtag og kunne derfor tolkes som dokumentation for en kausal sammenhæng mellem alkoholindtag og hoved-halskræft. Imidlertid er disse sammenhænge komplekse, og det er vanskeligt at konkludere, om de påviste sammenhænge har med alkoholindtaget at gøre eller er en konsekvens af en meget komplekse genetisk sammensætning af alkoholmetaboliserende enzymer.

Opsamling

Mendelsk randomisering er en metode, hvor man kan sammenligne grupper, der kun adskiller sig på genetiske varianter, der er associeret med den eksponering, der undersøges. Inden for alkoholforskning anvendes genetiske varianter, der medfører, at den ene gruppe personer drikker mindre end den anden gruppe. På den måde efterligner metoden den måde, klassiske undersøgelsesmetoder som lodtrækningsforsøg virker på. I europæiske befolkningsgrupper ser det ud til, at de personer, der er genetisk disponerede for at drikke mindre, har lavere risiko for hjertekarsygdomme, mens en gavnlige effekt af alkohol i relation til udvikling af hjertekarsygdom ikke kunne dokumenteres (59, 60).

Herudover er der påvist sammenhænge mellem variationer i disse arvelige faktorer og udvikling af bugspytkirtelbetændelse (pankreatitis) (61), kræftudvikling generelt (62, 63), spiserørskræft (64) og hoved-hals kræft (65), mens der ikke var sammenhæng med udvikling af brystkræft (66, 67).

Det er imidlertid vanskeligt at vurdere, om disse sammenhænge er associeret til alkoholindtaget som sådan, til ændringer i blodkoncentrationen af acetaldehyd, som er et giftigt stof, der

produceres i forskellig mængde hos personer med forskellig sammensætning af disse arvelige faktorer, eller til en anden mere kompliceret sammensætning af arvelige faktorer.

Alkohol i Grønland med særligt henblik på genetiske forhold blandt inuit

Indledning

Nedenfor er alkoholforbrug og drikkemønstre i Grønland beskrevet med udgangspunkt i Befolkningsundersøgelsen i Grønland 2018 (73). Endvidere er der foretaget en systematisk litteratursøgning med henblik på at identificere studier, der undersøger genetisk betinget omsætning af alkohol blandt den grønlandske befolkning, inuit. Formålet hermed er at belyse, om der skulle være genetisk betingede forhold af betydning for drikkemønstret i Grønland, herunder specielt om grønlændere skulle have det asiatiske mønster med en høj forekomst af ADH1B A allelet og et ALDH2 gen, der koder for et inaktivt enzym.

Alkoholforbrug og drikkemønstre i Grønland

Monitorering af alkoholforbruget i Grønland sker dels ved statistik over import, der indsamles og publiceres af Grønlands Statistik, dels ved de regelmæssige befolkningsundersøgelser, der gennemføres af Center for Folkesundhed i Grønland ved Statens Institut for Folkesundhed i samarbejde med Departementet for Sundhed og Departementet for Sociale Anliggender, Familie og Justitsområdet i Grønlands Selvstyre. Siden 1993 har importen af alkohol i Grønland per indbygger været på samme niveau som forbruget i Danmark, og de seneste år har tendensen været et lavere alkoholforbrug i Grønland end i Danmark.

I Befolkningsundersøgelsen 2018 (73) var der 19 %, der aldrig indtog alkohol, 40 % indtog alkohol højst én gang om måneden, 29 % indtog alkohol 2-4 gange om måneden, 9 % indtog alkohol 2-3 gange om ugen, mens 3,1 % indtog alkohol 4 gange om ugen eller oftere.

Rusdrikning er defineret som tilfælde, hvor man indtager 5 genstande eller mere ved samme lejlighed. I Befolkningsundersøgelsen 2018 var der 34 %, som mindst én gang om måneden indtog 5 genstande eller mere ved samme lejlighed.

Alkoholgrænser

I Befolkningsundersøgelsen 2018 blev deltagerne bedt om at angive, hvor mange genstande de typisk drak i løbet af en uge. Ifølge denne selvrapportering overskred 8,8 % de anbefalede alkoholgrænser (73).

Systematisk litteratursøgning vedrørende genetisk betinget omsætning af alkohol blandt den grønlandske inuit befolkning

Der blev foretaget en systematisk litteratursøgning med henblik på at identificere studier, der specifikt har undersøgt genetisk variation i alkohol-metaboliserende enzymer i den oprindelige, grønlandske befolkning (kalaallit, inuit). Litteratursøgningen blev foretaget i databaserne Medline, EMBASE og Cochrane Library med søgeperiode tilbage til databasernes opstart og frem til 04.02.2020, hvor litteratursøgningen blev afsluttet. De anvendte søgetermer inkluderede Subject Headings/MeSH-termer og fritestord (eksempel på søgestreng, se Bilag 3), og de anvendte Subject Headings/MeSH-termer blev tilpasset til de enkelte databaser. Søgningen blev afgrænset til studier publiceret i peer-reviewede tidsskrifter. Søgningen i de tre databaser resulterede i alt 24 referencer, som efter frasortering af dubletter blev reduceret til 15 referencer. Søgningen blev gennemgået for relevante artikler på titel/abstract niveau af en reviewer, og det resulterede i identifikation af ét relevant studie (102). Dette studie er beskrevet nedenfor.

Søgeresultat

Den fundne artikel beskriver et studie, hvor 4162 grønlandere fra to befolkningsundersøgelser er undersøgt for 7 genetiske markører (SNPs): ADH1B arg48his, ADH1C ile350val, ADH1C arg272gln, ALDH2 glu504lys, ALDH2 5'-UTR A-357G, ALDH1B1ala86val and ALDH1B1 arg107leu (102). Allelfordelingen adskilte sig på flere punkter fra fordelingen i den danske befolkning, men det asiatiske mønster med en høj forekomst af ADH1B A allelet og et ALDH2 gen, der koder for et inaktivt enzym, fandtes ikke i Grønland. Endvidere viste resultaterne, at ADH1C and ALDH1B1 arg107leu SNPs var associeret med drikkemønsteret blandt grønlandere, men det er endnu ikke muligt at vurdere den relative betydning af sociale og genetiske forhold for drikkemønsteret i Grønland. Tidligere studier blandt andre arktiske oprindelige folk i Alaska og Sibirien fandt heller ikke den asiatiske genotype (102).

Opsamling

Tendensen for det gennemsnitlige alkoholforbrug i Grønland har de seneste år været et lavere forbrug i Grønland end i Danmark. Der er flere, som er helt afholdende, eller som har et sporadisk indtag, og der er flere rusdrikkere i Grønland (73). Der har tidligere været spekuleret i særlige genetiske forhold for alkoholmetabolisme blandt grønlandere, især med udgangspunkt i inuits asiatiske rødder og visse asiatiske populationers høje forekomst af ADH1B A allelet og et ALDH2 gen, der koder for et inaktivt enzym. Disse genetiske forhold er ikke fundet i Grønland (102). Visse andre gener knyttet til alkoholmetabolisme var associeret med drikkemønsteret i Grønland. Især fandtes det, at en lav forekomst af ALDH1B1 arg107leu TT genotypen beskyttede mod storforbrug af alkohol blandt grønlandere (102). De genetiske studier viser ikke noget om skadevirkninger af alkohol.

Diskussion

På baggrund af en systematisk litteratursøgning er den nyeste evidens for helbredskonsekvenser forbundet med alkoholindtag sammenfattet i denne litteraturgennemgang. Der blev inkluderet 60 systematiske reviews og meta-analyser publiceret fra 2010 til 2019, som har undersøgt den relative risiko forbundet med alkoholindtag i relation til ét eller flere af 16 udvalgte, helbredsrelaterede udfaldsmål. Endvidere blev der inddraget litteratur om sygdomsbyrden forbundet med alkoholindtag i forhold til de udvalgte udfaldsmål.

Gennemgangen viser ved hvilke niveauer af alkoholforbrug, der er en øget eller nedsat relativ risiko for alkoholrelateret sygelighed for det givne helbredsmål.

For de fleste af de inkluderede udfaldsmål var der en rimelig til god overensstemmelse mellem resultaterne i det primært udvalgte studie og de øvrigt identificerede studier i forhold til de overordnede tendenser for den observerede sammenhæng mellem alkoholindtag og de givne helbredsmål. De specifikke grænser for, hvornår der blev observeret en statistisk signifikant øget eller reduceret risiko for det givne helbredsmål, varierede dog både inden for og mellem studier. Af betydning for denne variation var blandt andet, om resultaterne var baseret på en kategorisk eller kontinuerlig dosis-respons meta-analyse, om referencegruppen var baseret på personer, der aldrig havde drukket alkohol eller inkluderede personer med et tidligere alkoholforbrug, om resultaterne var opdelt på køn, eller om der var inkluderet case-kontrol studier eller kun kohortestudier.

Kønssforskelle

For enkelte af de helbredsrelaterede udfaldsmål blev der observeret en forskel i relativ risiko mellem kønnene. Eksempelvis rapporterede Bagnardi et al., 2015 (7), at mænd havde en øget relativ risiko for udvikling af tyk- og endetarmskræft ved et moderat eller højt alkoholindtag, mens der hos kvinder ikke var en øget risiko for tyk- og endetarmskræft forbundet med alkoholindtag. Omvendt rapporterede Roerecke et al., 2019 (51), at der var en større risiko for udvikling af skrumpelever hos kvinder end hos mænd ved et hvilket som helst alkoholindtag. Det varierede imidlertid, hvor konsistente de observerede kønssforskelle var i de inkluderede studier for de forskellige udfaldsmål, og om der blev observeret en statistisk signifikant kønssforskel i risici. Som følge af den store variation er det på baggrund af denne litteraturgennemgang ikke muligt at udtale sig entydigt om forskelle i risici mellem kønnene. Fysiologisk kan der være forskelle mellem kønnene, som helt eller delvist kan forklare kønssforskelle i helbredskonsekvenser forbundet med alkoholforbrug. For eksempel har kvinder et mindre fordelingsvolumen per kg legemsvægt, ligesom der kan være kønssforskelle i alkoholomsætningen.

I et omfattende arbejde med udvikling af retningslinjer for alkoholindtag i Australien er det estimeret på baggrund af blandt andet risikoestimer fra systematiske reviews samt data om alkoholindtag i Australien, at risikoen for dødelighed som følge af alkoholindtag er højere for kvinder end mænd ved alle niveauer af alkoholindtag, men at forskellen i risiko mellem kønnene var meget lille ved lave niveauer af alkoholindtag og steg med stigende alkoholindtag (103). Eksempelvis blev det estimeret, at ved et drikkemønster blandt australiere, hvor indtaget var fordelt på tre dage om ugen, var livstidsrisikoen for alkoholrelateret dødelighed på 1 % ved at gennemsnitligt indtag på

henholdsvis 12,5 standardgenstande per uge for mænd og 10,5 standardgenstande per uge for kvinder, hvor 1 standardgenstand var defineret som 10 g alkohol (103). Ved omregning af 1 genstand til 12 g alkohol svarer dette til et ugentligt indtag for mænd på 10,4 genstande og 8,8 genstande for kvinder. Grænsen ved andre størrelser for risiko for alkoholrelateret dødelighed er også estimeret i den australske retningslinje (103).

Wang et al., 2014 (56) fandt i overensstemmelse hermed, at når risikoen for alkoholrelateret dødelighed af alle årsager blev sammenlignet mellem kvinder og mænd, var der ikke signifikant forskel i risiko ved et indtag på henholdsvis 10, 25, og 50 g alkohol/dag, mens et alkoholindtag på 75 g/dag og derover var forbundet med en statistisk signifikant højere risiko for død af alle årsager for kvinder sammenlignet med mænd (56).

Aldersgrupper

Det har ikke været muligt på baggrund af litteraturgennemgangen at udpege helbredskonsekvenser for specifikke aldersgrupper, herunder unge eller ældre, da dette kun er meget sparsomt belyst i de inkluderede systematiske reviews.

Rusdrikning

Der blev søgt på systematiske reviews og meta-analyser, der havde undersøgt betydningen af alkoholindtag både opgjort som gennemsnitligt indtag over en given periode og i form af drikkemønstre, som for eksempel rusdrikning. Litteraturgennemgangen viste, at i langt størstedelen af de identificerede studier var alkoholeksponeringen målt som en mængde, eksempelvis i form af gennemsnitligt indtag af alkohol per dag eller uge, og der blev ikke inddraget oplysninger om andre dimensioner af alkoholindtag som for eksempel rusdrikning. Der blev kun identificeret to systematiske reviews og meta-analyser, der har undersøgt betydningen af drikkemønstret i form af rusdrikning, og begge studier var i relation til helbredsmålet iskæmisk hjertesygdom (48, 49). Disse meta-analyser viste, at den reducerede risiko for iskæmisk hjertesygdom associeret med alkoholindtag ikke var til stede blandt personer med et episodisk højt alkoholforbrug (rusdrikning) (48, 49). Der er i litteraturgennemgangen suppleret med resultater fra enkeltstudier under de øvrige udfaldsmål hvor muligt, men som følge af det sparsomme evidensgrundlag er det ikke muligt at konkludere på betydningen af rusdrikning for andre helbredsmål end iskæmisk hjertesygdom.

Dødelighed af alle årsager og analyse af samlet risiko forbundet med alkoholindtag

Analyser af sammenhængen mellem alkoholindtag og dødelighed af alle årsager kan betragtes som et mere samlet mål for alkoholrelaterede helbredskonsekvenser. Sammensætningen af referencegruppen og andre karakteristika ved de inkluderede studier kan have betydning for sammenhængen mellem alkoholindtag og dødelighed af alle årsager (55). Når der tages højde for disse faktorer, synes dødeligheden af alle årsager at være uafhængig af alkoholindtag ved et gennemsnitligt indtag under ca. 4 genstande/dag, mens et indtag på ca. 4-5 genstande/dag (45-<65 g/dag) og derover er forbundet med øget risiko for dødelighed af alle årsager (55). I meta-analyser, hvor der ikke i samme grad er taget højde for disse faktorer, ses samstemmende en J-formet sammenhæng mellem alkoholindtag og dødelighed af alle årsager, således at et lavt alkoholindtag var forbundet med en nedsat relativ risiko for dødelighed af alle årsager, mens et højt alkoholindtag (ca. 4-5 genstande/dag) var associeret med en øget risiko for dødelighed af alle årsager (55-57). Resultater fra analyser af sammenhæng mellem alkoholindtag og dødelighed af alle årsager er blevet kritiseret, idet sådanne analyser kan være baseret på selekterede kohorter, der ikke er

repræsentative for den generelle befolkning, hvilket kan medføre en underestimering af risici forbundet med alkoholindtag (104). Således argumenterer Rehm 2019 (104) for, at i analyser af betydningen af alkoholindtag for dødelighed af alle årsager skal man kombinere de årsagsspecifikke risiko-kurver ud fra et vægtet gennemsnit. Dette princip er anvendt i analysen udført i GBD-studiet af Griswold et al. fra 2018, hvor der på baggrund af beregnede dosis-respons kurver for 23 udfaldsmål samt sygdomsbyrden estimeret i form af sygdomsjusterede leveår (disability adjusted life years – DALYs) er beregnet det niveau af alkoholindtag, som minimerer et individs samlede risiko for tab af sundhed (58).

I denne analyse finder de, at det niveau, der minimerer skadevirkninger som følge af alkoholindtag er 0 genstande/dag (95 % CI: 0,0-0,8) (genstand defineret som 10 g ethanol). Denne vægtede analyse viser således ingen sundhedsgevinst ved et lavt alkoholindtag, når der inddrages information fra 23 helbredsrelaterede udfaldsmål. Den relative risiko ved indtag af 1 genstand om dagen var lav (0,5 %), og steg til 7 % ved indtag af 2 genstande/dag (100). I vurderingen af disse resultater skal man være opmærksom på, at materialets størrelse gør det muligt at påvise statistisk signifikans for selv meget små forskelle. Den relative risiko skal derudover altid sættes i forhold til den absolutte risiko.

Et forbehold over for resultatet i studiet af Griswold et al., 2018 er også, at formen af dosis-respons kurven for sammenhængen mellem alkoholindtag og risikoen for de 23 helbredsrelaterede udfaldsmål i høj grad vil afhænge af vægtningen af de inkluderede risikofunktioner for de 23 helbredsrelaterede udfaldsmål, og i dette studie er data vægtet i forhold til globale data (104). For høj-indkomst lande såsom Danmark kan de beskyttende effekter af alkohol set i forhold til diabetes og iskæmisk hjertesygdom være underestimeret, idet sygdomsbyrden fra disse sygdomme er højere i høj-indkomst lande end i lav-indkomstlande (105). Omvendt fremhæves det i studiet, at kurvens form kun ændredes signifikant i en sammenhæng, hvor diabetes og iskæmisk hjertesygdom udgjorde mere end 60 % af alle dødsfald i en population (58), hvilket er langt fra fordelingen i Danmark, hvor det estimeres, at 9 % af alle dødsfald skyldes iskæmisk hjertesygdom, og 3 % skyldes diabetes (106).

Relativ versus absolut risiko

Med henblik på yderligere at kunne vurdere den folkesundhedsmæssige konsekvens af alkoholindtag er der til hvert udfaldsmål suppleret med information om sygdomsbyrden, der kan tilskrives alkoholindtag i form af den ætiologiske fraktion. Den ætiologiske fraktion udtrykker den andel af sygdomstilfældene i en given befolkning, som ville kunne have været undgået, hvis eksponeringen ikke var til stede. I studiet af Eliassen et al., 2014 (70), som undersøgte forekomsten af alkoholrelaterede dødsfald i Danmark i 2010, blev det estimeret, at alkohol var årsag til 5,0 % af alle dødsfald blandt kvinder og 9,5 % blandt mænd i Danmark i 2010. Størstedelen af disse dødsfald (henholdsvis 73 og 81 %) var forårsaget af et højt alkoholindtag på mere end 14 genstande om ugen for kvinder og mere end 21 genstande om ugen for mænd, selvom det kun var et mindretal af danske kvinder og mænd, der i 2010 havde et så højt alkoholindtag (henholdsvis 16 % og 26 %) (70). Den største sundhedsgevinst i forhold til at reducere dødelighed som følge af alkoholindtag opnås således ved at reducere det høje alkoholindtag, mens det betyder mindre, hvor en eventuel grænse placeres.

Justering for confoundere og medierende faktorer

Et grundlæggende princip i analyser i epidemiologiske studier er justering for confoundere, som er selvstændige årsager til udfaldet og samtidig er associeret med eksponeringen – i dette tilfælde

alkoholindtag. Et eksempel kunne være rygning, som er en selvstændig risikofaktor for udvikling af hjertesygdom eller strubekræft, og som også i en vis udstrækning er associeret med alkoholindtag. For at vurdere en årsagssammenhæng mellem alkoholindtag og hjertesygdom er det således relevant at kontrollere analyserne for rygning. Flere af de inkluderede meta-analyser i denne litteraturgennemgang har vist, at resultatet af meta-analyserne kan variere afhængigt af, hvilke faktorer de primære studier i meta-analysen har justeret for samt om yderligere justering for studiekaraktistika er foretaget (45, 55).

Imidlertid vil justering for medierende faktorer, som er faktorer, der er led i årsagssammenhængen mellem alkoholindtag og den tilstand, man undersøger, kunne medføre en "overjustering", hvor den undersøgte sammenhæng kan blive reduceret (90, 91). Eksempelvis ses, at mange studier af sammenhængen mellem alkoholindtag og udvikling af hjertesygdom er justeret for kolesterol, som er en af mediatorerne for alkohols eventuelle effekt på risiko for hjertesygdom (107). En anden måde at overjustere på kan være at justere for hjertesygdom ved indgang i studiet i analyser af sammenhængen mellem alkoholindtag og iskæmisk hjertesygdom. Som nævnt tidligere viste Zhao et al., 2017 (45), at meta-analyser baseret på studier, der havde foretaget denne justering medførte, at sammenhængen mellem lavt alkoholindtag og en nedsat risiko for iskæmisk hjertesygdom forsvandt.

Drikkemønster i Grønland

Det gennemsnitlige alkoholforbrug i Grønland er på et lavere niveau end Danmark, og der er flere, som er afholdende, eller som har et sporadisk forbrug, og der er flere rusdrikkere i Grønland (73). Med henblik på at belyse, om der skulle være genetisk betingede forhold af betydning for drikkemønsteret i Grønland, blev der foretaget en systematisk gennemgang af litteratur, der har undersøgt genetisk betinget omsætning af alkohol blandt den grønlandske befolkning, inuit. Det ene studie, der blev identificeret, viste, at en genotype, som er associeret med stort alkoholindtag, var mindre hyppig blandt grønlandere end blandt etniske danskere. Derimod var der ikke fundet en høj forekomst hos grønlandere af defekt omsætning af acetaldehyd, som det hyppigt ses hos asiatiske populationer.

Kvalitetsvurdering af inkluderede systematiske reviews

En styrke ved indeværende undersøgelse er, at den hviler på en grundig systematisk litteraturgennemgang. Forud for litteratursøgningen blev der således udarbejdet en søgeprotokol, der specificerede studiepopulation, eksponering, udfaldsmål samt in- og eksklusionskriterier. Der blev udarbejdet søgestrengene, som blev tilpasset de tre databaser, der blev søgt i, og samtlige referencer blev gennemgået og udvalgt af to reviewere uafhængigt af hinanden. Endvidere blev referencelisten fra centrale publikationer gennemgået for eventuelle relevante studier. Sammenfatningen af resultaterne er endvidere gennemgået af mindst to i arbejdsgruppen.

Imidlertid har kvaliteten af de inkluderede reviews også en væsentlig betydning for resultaterne i denne undersøgelse.

For hvert udfaldsmål er den primært beskrevne artikel blevet kvalitetsvurderet ved hjælp af AMSTAR II, som er et instrumentet til at vurdere systematiske reviews, der er baseret på randomiserede eller ikke-randomiserede studier (79). Kvaliteten blev i overvejende grad vurderet til at være lav til kritisk lav og varierede fra kritisk lav til moderat kvalitet. Den overvejende lave vurdering var

begrundet i forskellige begrænsninger i de systematiske reviews. Eksempelvis manglede en række af studierne en kvalitetsvurdering af de inkluderede primær-studier, årsager til signifikant heterogenitet var ikke tilstrækkelig undersøgt, eller der var ikke undersøgt for publikationsbias.

Studiet af Bagnardi et al., 2015 (7), som blev anvendt som det primært beskrevne systematiske review til en række kræftrelaterede udfaldsmål i denne litteraturgennemgang blev ud fra AMSTAR II vurderet til at være af kritisk lav kvalitet. Når det trods den lave kvalitetsvurdering er blevet udvalgt som det primært beskrevne systematiske review skyldes det, at det er det senest publicerede studie på disse udfaldsmål, som indeholder detaljerede analyser med relevante subanalyser opdelt på køn, studiedesign og geografisk område.

Det skal imidlertid bemærkes, at de begrænsede muligheder, der kan være i peer-reviewede tidskriftsartikler for at beskrive metoden tilstrækkeligt detaljeret, kan til en vis grad have betydning for den opnåede kvalitetsvurdering ud fra AMSTAR II. Den overvejende lave vurdering af den metodiske kvalitet af de systematiske reviews er dog et forbehold over for resultaterne i denne litteraturgennemgang.

Hvor er der ny viden?

Siden Sundhedsstyrelsens udmeldinger om høj- og lavrisikogrænser for alkoholindtag blev lanceret for 10 år siden, er mængden af evidens, der bekræfter risikoen for skadelige helbredskonsekvenser forbundet med alkoholindtag, blevet større. Især er mængden af evidens for associationen mellem alkoholindtag og risikoen for udvikling af en række former for kræft blevet større. Således ses for en række kræftformer en stigende relativ risiko ved et stigende indtag af alkohol, inklusive for brystkræft, tyk- og endetarmskræft, leverkræft, kræft i mundhule og svælg, spiserørskræft og bugspytkirtelkræft (7).

Der har endvidere været en diskussion af den helbredsgevinst, som meget gennemgående er blevet observeret i traditionelle epidemiologiske undersøgelser mellem et lavt alkoholindtag og risikoen for udvikling af iskæmisk hjertesygdom og blodprop i hjernen, og som også blev fundet i de systematiske reviews, der blev identificeret til denne litteraturgennemgang (33, 40). Baggrunden for diskussionen har primært været resultater fra mendelske randomiseringsstudier, hvor genetiske polymorfier er anvendt som instrumentvariable for alkoholindtag. Sådanne studier har stillet spørgsmålstejn ved, om der forekommer en kausal sammenhæng mellem et lavt alkoholindtag og en reduceret risiko for udvikling af hjertekarsygdomme (59). Der er dog imidlertid også forbehold over for tolkningen af resultaterne fra mendelske randomiserede studier, hvorfor en beskyttende effekt forbundet med lavt til moderat alkoholindtag på hjertekarsygdom ikke kan udelukkes på baggrund af disse studier.

Et nyere systematisk review (55) stiller endvidere spørgsmålstejn ved den observerede reducerede risiko for dødelighed af alle årsager forbundet med et lavt alkoholindtag, som er set i en række studier (56, 57). Således genfindes denne sundhedsgevinst ikke i studiet af Stockwell et al., 2016 (55), når der i analyserne tages højde for sammensætning af referencegruppe og kvalitetskriterier i de studier, analysen er baseret på. Studiet peger samtidig på, at der ikke er nogen øget risiko for dødelighed af alle årsager ved et alkoholindtag under ca. 4 genstande/dag i gennemsnit (55).

Herudover bidrager estimeringen af det niveau af alkohol, der minimerer risikoen for skadelige helbredskonsekvenser i GBD-studiet af Griswold et al., 2018 (58) med ny viden om den samlede risiko forbundet med alkoholindtag i forhold til en lang række alkoholrelaterede helbredsrisici. Om end resultaterne og modellens forudsætninger for disse estimater kan diskuteres, ses i denne analyse ingen sundhedsgevinst ved noget niveau af indtag af alkohol, når de estimerede relative risici fra 23 forskellige udfaldsmål vægtes op imod hinanden. De beskyttende effekter af alkohol, som blev observeret i forhold til iskæmisk hjertesygdom og diabetes hos kvinder, blev således udlignet af de risici, der blev observeret for blandt andet kræft og ulykker (58). Som oven for nævnt var der dog tale om forholdsvis lave relative risici for dette samlede udfaldsmål forbundet med lavt alkoholindtag (100).

Mendelske randomiseringsstudier

I de senere år er der publiceret flere studier med anvendelse af en ny statistisk metodologi, de såkaldte "Mendelian randomisation studies" eller mendelske randomiseringsstudier (MR). Disse studier har fået stor opmærksomhed, blandt andet fordi det har været postuleret, at forskningsmetoden siger mere om eventuelle årsagssammenhænge end mere traditionelle metoder.

Den måde sammenhænge mellem en risikofaktor – i dette tilfælde alkohol – normalt foretages på, er at følge en stor gruppe personer med forskelligt drikkemønster over en lang periode og observere hvor mange, der dør og bliver syge. Efterfølgende kan sygelighed og dødelighed sammenholdes med oplysningerne om de pågældendes alkoholvaner. Imidlertid vil der ofte i den slags epidemiologiske studier være faktorer, der påvirker både alkoholindtaget og den tilstand, man undersøger sammenhængen med – såkaldte confoundere. I det omfang disse er kendte og kan måles, kan man tage højde for det i design og statistisk analyse, men der vil altid være en ikke ubetydelig usikkerhed og manglende viden om alle confoundere, som gør det vanskeligt at sige noget sikkert om årsagssammenhænge på baggrund af denne type studier.

MR-studier forsøger at komme omkring disse problemer ved at anvende en instrumentvariabel i form af arvelige varianter, som i sagens natur ikke ændres efter konceptionen (108). I det aktuelle tilfælde, hvor man ønsker at undersøge sammenhængen mellem alkoholvaner og udvikling af dårligt helbred, anvendes for eksempel varianter af enzymer, som omsætter alkohol. Nogle af disse varianter findes især i asiatiske befolkninger og giver anledning til en ophobning af acetaldehyd i blodet, så man bliver dårlig, hvis man drikker. Mennesker, der har denne variant, drikker derfor mindre og dermed er den medfødte arvelige faktor en markør for et lavere alkoholindtag. Hvis disse personer har lavere risiko for en given tilstand, vil det være udtryk for en mulig årsagssammenhæng mellem alkohol og den pågældende sygdom. Der er imidlertid en række forudsætninger, der skal være opfyldt.

For det første skal den arvelige faktor have en sammenhæng med den risikofaktor, man ønsker at undersøge, som her er alkoholindtaget. For det andet skal man være sikker på, at der ikke er nogle faktorer, der forstyrrer sammenhængen mellem den arvelige faktor og det helbredsmål, man undersøger, og for det tredje skal den arvelige faktor påvirke den helbredstilstand, man undersøger, alene via forskellen i alkoholindtag. Det kunne for eksempel være, at der var en anden effekt – eventuel ukendt af den arvelige faktor, eller det kunne være en direkte effekt af den øgede koncentration i blodet af giftstoffet acetaldehyd på den tilstand, man undersøger, eller den genetiske variant kunne påvirke rygevanerne og dermed den tilstand, der undersøges. Det kaldes horisontal pleiotropi. Især den sidstnævnte betingelse er det vanskeligt at sikre opfyldelsen af, fordi effekterne af

forskellige arvelige varianter ofte er ukendte eller kun delvis kendte.

Desuden er det ikke alene alkoholforbruget, der er associeret med et givet helbredsmål, men også drikkefrekvens og indtag per drikke-episode. De tre dimensioner kan MR-studier ikke adskille. Det kan også være et problem, hvis der er meget stor geografisk variation mellem forekomsten af de forskellige genetiske varianter.

Såvel kohortestudier, case-kontrol studier som MR-studier er observationelle metoder, og det er foreslået at kalde mendelske randomiseringsstudier for genetisk instrument-variabel-analyse (109). Den bedste evidens for en sammenhæng mellem alkoholindtag og helbredsmål fås ved vurdering af resultater af forskellige studier med forskellige forskningsmetoder, og alle resultater – uanset metoder – bør vurderes kritisk.

Summary

Alcohol consumption is associated with an increased risk of more than 200 diseases and conditions (2-5), including different types of cancer, liver diseases and diseases of the digestive system, as well as increased mortality risk. Both the amount and frequency of alcohol intake are predictors of these alcohol related consequences.

In 2010 the Danish Health Authority published the current guideline for sensible alcohol drinking, including a low risk and a high risk limit of 7 and 14 drinks per week for women and 14 and 21 drinks per week for men, respectively, and a recommendation of stop drinking before reaching 5 drinks on a single occasion (6). Since then, however, several studies on the consequences of alcohol consumption have been published, including comprehensive systematic reviews and meta-analyses.

The aim of this study was to conduct a systematic literature review of the evidence published from 2010 to 2019 on health consequences and mortality associated with the volume and frequency of alcohol intake. The literature review intends to form a base for the Danish Health Authority to assess the potential need for revision of the current alcohol guideline.

In order to elucidate whether there are special considerations regarding alcohol guidelines for the population of Greenland, it was also examined whether there are differences in genes involved in alcohol metabolism among Inuit in Greenland. In addition, alcohol drinking patterns in Greenland were briefly described.

Based on a systematic literature search in the databases Medline, EMBASE and Cochrane Library, systematic reviews and meta-analysis of the risk of mortality and development of selected diseases associated with different levels of alcohol intake were included. The disease related outcomes were chosen based on the known strong association between the disease and alcohol intake (4), and consisted of a selection of cardiovascular diseases, a selection of cancer diseases, type 2 diabetes, cirrhosis and chronic pancreatitis. The selection of studies was conducted independently by two reviewers using the Covidence software program. The review of literature on differences in genes involved in alcohol metabolism among Inuit in Greenland was also based on a systematic literature search.

The systematic literature search in the 3 databases resulted in 7,772 references after removal of duplicates. The final number of included studies were 60 systematic reviews and meta-analyses. As systematic reviews with the same outcomes largely are based on the same primary studies, the most recent published systematic review that had detailed analyses of relevance for the study aim has been described primarily.

The report consists of 6 chapters: summary, background, method, results with a review of the literature for the 16 selected outcomes, results on differences in genes involved in alcohol metabolism

among Inuit in Greenland and finally a discussion. Below is a summary of the main results regarding the 16 selected outcomes.

The reference groups in the included systematic reviews and meta-analyses consisted of non-drinkers. In some reviews occasional drinkers were also included in the reference group. In some reviews the non-drinkers were restricted to persons with lifelong abstinence, while other reviews did not differentiate between persons with lifelong abstinence and persons currently being abstinent. The details for the composition of the reference groups are shown in appendix 1. In the summary below differences in health risks between men and women and between different drinking patterns are presented, when possible.

Cancer

Breast cancer

Bagnardi et al., 2015 (7) reported an increased relative risk of breast cancer associated with increasing alcohol intake. The risk was significantly increased at all levels of alcohol intake: at an intake of up to approximately 1 drink/day, RR=1.04 (95% CI: 1.01-1.07), at an intake of approximately 1-4 drinks/day, RR=1.23 (95% CI: 1.19-1.28) and at an intake of more than approximately 4 drinks/day, RR=1.61 (95% CI: 1.33-1.94) (7). The results were consistent across the other included studies, and no lower threshold for an increased risk of breast cancer associated with alcohol intake was observed (7-12) .

No systematic reviews and meta-analyses examining whether drinking pattern is independently associated with the risk of breast cancer were identified.

Pancreatic cancer

Wang et al., 2016 (13) reported, that there were no changes in relative risk of pancreatic cancer with an alcohol intake below 2 drinks/day (<1 drink/day: RR=0.97 (95% CI: 0.89-1.05); 1-<2 drinks/day: RR=0.98 (95% CI: 0.93-1.03)), while an alcohol intake of 2 drinks/day or more was associated with an increased risk of pancreatic cancer (RR=1.15 (95% CI: 1.06-1.25)). When stratifying by gender, men had a borderline significant increase in risk at an alcohol intake of 2 drinks/day or more (RR=1.18 (95% CI: 1.00-1.39; p=0.045)), while there was no increased risk in women. A dose-response meta-analysis combined for both men and women showed an increased risk at an alcohol intake of 15 g/day (1.25 drinks/day) or more (13). In accordance herewith, the remaining included studies showed no increased risk of pancreatic cancer at light alcohol intake, while there was an increased risk at an alcohol intake of approximately 3 to 4 drinks/day or more (7, 10, 14-16); two studies showed a reduced risk of pancreatic cancer associated with light to moderate alcohol intake (15, 16).

No systematic reviews and meta-analyses examining whether drinking pattern is independently associated with the risk of pancreatic cancer were identified.

Liver cancer

Chuang et al., 2015 (17) reported of a dose-dependent increase in relative risk of liver cancer with an increasing alcohol intake. The risk was statistically significantly increased at an intake of 1 drink/day or more (1 drink/day: RR=1.08 (95% CI: 1.04-1.11); approximately 2 drinks/day: RR=1.19

(95% CI: 1.12-1.27); approximately 4 drinks/day: RR=1.54 (95% CI: 1.36-1.74)); approximately 6 drinks/day: RR=2.14 (95% CI: 1.74-2.62); approximately 8 drinks/day: RR=3.21 (95% CI: 2.34-4.40) and approximately 10 drinks/day: RR=5.20 (95% CI: 3.25-8.29)) (17). Likewise, the other identified studies showed an increasing risk of liver cancer associated with an increasing alcohol intake, however, the increased risk was only statistically significant at an alcohol intake of approximately 4 drinks/day or more (7, 8, 10). There was no major difference in risk between men and women.

No systematic reviews and meta-analyses examining whether drinking pattern is independently associated with the risk of liver cancer were identified.

Oral and pharyngeal cancers

Bagnardi et al., 2015 (7) reported that an increasing amount of alcohol intake was associated with an increasing relative risk of oral and pharyngeal cancers. There was an increased risk associated with an alcohol intake of approximately 1-4 drinks/day and above approximately 4 drinks/day, with a RR of 1.83 (95% CI: 1.62-2.07) and 5.13 (95% CI: 4.31-6.10), respectively. Furthermore, there was a tendency towards an increased risk with a light alcohol intake of up to 1 drink/day (RR=1.13 (95% CI 1.00-1.26)). When stratifying by gender there was an increased risk of oral and pharyngeal cancers at all levels of alcohol intake in men, while women had an increased risk at moderate to high alcohol intake (from approximately 1-4 drinks/day or more) (7). These results were in accordance with the conclusions from the other 6 included studies. It was not consistent whether a light alcohol intake (≤ 12.5 g/day) was associated with an increased risk of oral and pharyngeal cancers (8, 10, 11, 18-20).

No systematic reviews and meta-analyses examining whether drinking pattern is independently associated with the risk of oral and pharyngeal cancers were identified.

Oesophageal cancer

Bagnardi et al., 2015 (7) reported an increased relative risk of oesophageal cancer (squamous cell carcinoma (SCC)) with an increasing alcohol intake. There was an increased risk of oesophageal SCC with an alcohol intake of 1-4 drinks/day (RR=2.23 (95% CI: 1.87-2.65)) and with an alcohol intake of approximately 4 drinks/day (RR=4.95 (95% CI: 3.86-6.34)). Furthermore, an overall analysis showed an increased risk of oesophageal SCC at a low intake (approximately 1 drink/day or less), but when stratifying by gender an increased risk associated with light alcohol intake was observed in men, but not in women (7). The conclusions of the other included studies were in accordance herewith. It was not consistent whether a light alcohol intake (< 12.5 g/day) was associated with an increased risk of oesophageal SCC (8, 10, 11, 21). There was no increased risk of oesophageal adenocarcinoma and cardia associated with alcohol drinking (7, 10, 22).

No systematic reviews and meta-analyses examining whether drinking pattern is independently associated with the risk of oesophageal cancer were identified.

Laryngeal cancer

Bagnardi et al., 2015 (7) reported an increasing relative risk of laryngeal cancer with an increasing alcohol intake. The risk of laryngeal cancer was significantly increased with a moderate alcohol intake of approximately 1-4 drinks/day (RR=1.44 (95% CI 1.25-1.66) and with a high alcohol intake

of more than 4 drinks/day (RR=2.65 (95% CI: 2.19-3.19) (7). This was consistent with the results of the other 3 included systematic reviews (8, 11, 23).

No systematic reviews and meta-analyses examining whether drinking pattern is independently associated with the risk of laryngeal cancer were identified.

Colorectal cancer

Bagnardi et al., 2015 (7) reported an increased relative risk of colorectal cancer with an increasing alcohol intake. The risk was not statistically significant until an intake of approximately 1-4 drinks/day (RR=1.17 (95% CI: 1.11-1.24)). The relative risk associated with a high alcohol intake (more than 4 drinks/day) was 1.44 (95% CI: 1.25-1.65). Men had a higher risk of colorectal cancer than women. The risk among men was significantly increased at an alcohol intake of approximately 1-4 drinks/day or more, while no significant increase in risk among women at any level of alcohol intake was found (7). These results were consistent with the result of the other 8 included systematic reviews and meta-analyses, although it varied whether a significantly increased risk at low levels of alcohol intake of 1 drink/day or less was observed, and whether there was difference in risks between men and women (8, 10, 11, 24-28).

No systematic reviews and meta-analyses examining whether drinking pattern is independently associated with the risk of colorectal cancer were identified.

Cardiovascular diseases

Atrial fibrillation

In the systematic review by Gallagher et al., 2017 (29), categorical meta-analyses showed an increased relative risk of atrial fibrillation associated with a high alcohol intake of 3 drinks/day or more for both genders (Hazard Ratio (HR)=1.40 (95% CI: 1.19-1.64)). Furthermore, an increased risk of atrial fibrillation among men at a moderate alcohol intake (approximately 1-2 drinks/day) was observed (HR=1.26 (95% CI: 1.04-1.54)), but not among women (HR=1.03 (95% CI: 0.85-1.25)). A light alcohol intake of up to 1 drink/day was not associated with an increased risk of atrial fibrillation (29). However, in the other 4 included studies, dose-response meta-analyses found that for every increase in alcohol intake, there was an increase in the risk of atrial fibrillation. In these studies, an intake of approximately 1 drink/day was associated with an increased risk of atrial fibrillation of 7-8% (8, 30-32).

No systematic reviews and meta-analyses examining whether drinking pattern is independently associated with the risk of atrial fibrillation were identified.

Ischemic stroke

Larsson et al., 2016 (33) reported a J-shaped dose-response association between alcohol intake and the risk of ischemic stroke. A light to moderate alcohol intake was associated with a reduced risk of ischemic stroke (<1 drink/day: RR=0.90 (95% CI: 0.85-0.95); 1-2 drinks/day: RR=0.92 (95% CI: 0.87-0.97)). On the other hand, an alcohol intake of more than 2 drinks/day was associated with an increased risk of ischemic stroke (>2-4 drinks/day: RR=1.08 (95% CI: 1.01-1.15), >4 drinks/day: RR=1.14 (95% CI: 1.02-1.28)) (33). Generally, this was consistent with the results in the other included studies, but it varied whether there was gender differences in the risk of ischemic stroke associated with alcohol intake (8, 34-36).

No systematic reviews and meta-analyses examining whether drinking pattern is independently associated with the risk of ischemic stroke were identified.

Hemorrhagic stroke

Larsson et al., 2016 (33) reported that an alcohol intake of >4 drinks/day was significantly associated with an increased risk of the hemorrhagic stroke subtypes intracerebral hemorrhage (RR=1.67 (95% CI: 1.25-2.23)) and subarachnoid hemorrhage (RR=1.82 (95% CI: 1.18-2.82)). An alcohol intake of ≤4 drinks/day was not significantly associated with the risk of the hemorrhagic stroke subtypes (33). Generally, this was consistent with the results of the other included systematic reviews (8, 34, 35, 37). However, it varied whether there was a gender difference in the risk of hemorrhagic stroke associated with alcohol intake, and whether lower levels of alcohol intake also were associated with an increased risk of hemorrhagic stroke (8, 34, 35, 37).

No systematic reviews and meta-analyses examining whether drinking pattern is independently associated with the risk of hemorrhagic stroke were identified.

Hypertension

Roerecke et al., 2018 (38) reported, that there was an increased relative risk of hypertension among men associated with an intake of 1-2 drinks/day or more (1-2 drink/day: RR=1.19 (95% CI: 1.08-1.31); 3-4 drink/day: RR=1.51 (95% CI: 1.30-1.74); 5+ drinks/day: RR=1.68 (95% CI: 1.31-2.41)). On the other hand, among women there was no increase in the risk of hypertension associated with an alcohol intake of 1-2 drinks/day (RR=0.95 (95% CI: 0.89-1.02)), but an increased risk was observed with an alcohol intake of 3 drinks/day or more (RR=1.46 (95% CI: 1.22-1.76)) (38). These results were generally consistent with the conclusions in the 2 other included systematic reviews, which reported an increased risk of hypertension in men and women associated with an alcohol intake of approximately 1.5 drinks/day (8) and 2.5 drinks/day or more (39), respectively. However, in the systematic review by Briasolis et al., 2012 (39) a reduced risk of hypertension among women with a low alcohol intake (<10 g/day), corresponding to a little less than 1 drink, was found.

No systematic reviews and meta-analyses examining whether drinking pattern is independently associated with the risk of hypertension were identified.

Ischemic heart disease

Overall, Roerecke et al., 2012 (40) found a J-shaped dose-response curve for the association between alcohol intake and the relative risk of ischemic heart disease (IHD), and the association was different between men and women. The study differentiates between IHD morbidity and IHD mortality. Among women there was a reduced risk for IHD mortality at an alcohol intake of up to 2,5 drinks/day, and there was a reduced risk of IHD morbidity at up to 5 drinks/day. For men there was a reduced risk of IHD mortality at up to approximately 5 drinks/day. Furthermore, among men, there was a reduced risk of IHD morbidity at any level of alcohol intake. For women, the lowest risk of IHD, in general, was at an alcohol intake of 1 drink/day. For men the lowest risk of IHD, in general, was at an intake of between 2.5 and 6 drinks/day (40). The other studies included in the review also reported that a light to moderate alcohol intake was associated with a reduced risk of IHD. However, it varied between studies at which level of alcohol intake the reduced risk ceases

and whether there was an increased risk of IHD at a high level of alcohol intake. Furthermore, it varied between studies whether there were gender differences in the association of alcohol intake and risk of IHD (8, 36, 40-47), and 1 study observed that when adjusting for health at baseline and other study characteristics there was no statistically significant reduced risk associated with a light alcohol intake (45).

Systematic reviews and meta-analyses showed that the observed reduced risk of IHD associated with light to moderate alcohol intake disappears when combined with irregular heavy drinking occasions (binge drinking) (48, 49).

Other outcomes

Pancreatitis

Samokvalov et al., 2015 (50) reported an overall dose-response-association between alcohol intake and relative risk of developing chronic pancreatitis overall for men and women, where an increasing intake was associated with an increased risk (approximately 2 drinks/day (25 g/day): RR=1.58 (95% CI: 1.32-1.90); approximately 4 drinks/day (50 g/day): RR=2.51 (95% CI: 1.74-3.61); approximately 6 drinks/day (75 g/day): RR=3.97 (95% CI: 2.3-6.85); approximately 8 drinks/day (100 g/day): RR=6.29 (95% CI: 3.04-13.02)). In men, an increasing alcohol intake was associated with an increasing risk of developing acute pancreatitis. In women, an alcohol intake of up to 40 g/day (equivalent to 3-4 drinks/day) was associated with a reduced risk of acute pancreatitis, while an alcohol intake of more than 40 g/day was associated with an increased risk of acute pancreatitis. In the other included study (8), an increasing risk with an increasing alcohol intake was observed with a significantly increased risk at an alcohol intake of approximately 3 drinks/day or more (8).

No systematic reviews and meta-analyses examining whether drinking pattern is independently associated with the risk of pancreatitis were identified.

Cirrhosis

Roerecke et al., 2019 (51) reported a dose-dependent exponentially increasing relative risk of developing cirrhosis associated with an increasing alcohol intake among both men and women. There was a higher risk among women compared to men. Women had an increased risk of developing cirrhosis at an alcohol intake of 1 drinks/day or more (1 drink/day RR=1.64 (95% CI: 1.07-2.51); 2 drinks/day RR=4.33 (95% CI: 2.59-7.25); 3-4 drinks/day RR=3.87 (95% CI: 0.80-18.83); 5-6 drinks/day RR=12.44 (95% CI: 6.65-23.27); 7+ drinks/day RR=24.58 (95% CI: 14.77-40.90)). In men there was also an exponentially increasing risk of developing cirrhosis associated with increasing alcohol intake, but the risk was not statistically significant until an intake of 7 or more drinks/day (RR=6.93 (95% CI: 1.07-44.99)). However, the analyses were based on relatively few studies and thereby associated with some statistical uncertainty (51). In the other identified systematic review by Rehm et al., 2010 (52), it was reported that an alcohol intake of more than 2 drinks/day among women and more than 3 drinks/day among men was associated with an increased risk of cirrhosis morbidity (52).

No systematic reviews and meta-analyses examining whether drinking pattern is independently associated with the risk of cirrhosis were identified.

Type 2 diabetes

Knott et al., 2015 (53), reported that an alcohol intake of less than approximately 6 drinks/day (<71 g/day) for women, reduced the relative risk of type 2 diabetes. The maximum risk reduction of 34% for type 2 diabetes was seen at an alcohol intake of approximately 3 drinks/day. For men, there was no change in the risk of type 2 diabetes with an increasing level of alcohol intake (53). These results were in accordance with the estimates from the systematic analysis for The Global Burden of Disease Study by Griswold et al., 2018 (8), although the reduced risk of type 2 diabetes among women in this study was observed by an alcohol intake of approximately 3 drinks/day (8). In contrast to the other 2 studies, the 3rd identified study also found a decreased risk of type 2 diabetes in men at an alcohol intake of up to approximately 3 drinks/day (<40 g/day) (54).

No systematic reviews and meta-analyses examining whether drinking pattern is independently associated with the risk of type 2 diabetes were identified.

All-cause mortality

Stockwell et al., 2016 (55) reported in a meta-analysis of the association between alcohol intake and all-cause mortality, that the composition of the reference group and other characteristics of the included studies, can have an effect on the results. When these factors were adjusted for, mortality risk was independent of alcohol intake up until a mean intake of approximately 4 drinks/day, whereas alcohol intake above this level was associated with increased all-cause mortality risk (45- <65 g/day: RR=1.24 (95% CI: 1.12-1.37); ≥65 g/day: RR=1.44 (95% CI: 1.30-1.60)). Thus, no reduction in all-cause mortality risk (i.e. no health benefit) associated with a light alcohol intake was observed in fully adjusted analyses, which was in contrast to analyses with limited adjustment. These analyses showed that a low alcohol intake of 2 drinks/day or less was associated with a reduced relative all-cause mortality risk (<1.30 g/day: RR=0.84 (95% CI: 0.79-0.89), 1.30-<25 g/day: RR=0.86 (95% CI: 0.83-0.90)). Furthermore, there was an increased risk associated with an alcohol intake of approximately 4 to 5 drinks/day and more (45-<65 g/day: RR=1.12 (95% CI: 1.07-1.17), and ≥65 g/day: RR=1.29 (95% CI: 1.22-1.36)). This is also called a J-shaped association. This applied to both men and women.

The result from the analysis with limited adjustment were in accordance with the conclusions in the two other identified systematic reviews (56, 57), which also reported a J-shaped association between alcohol intake and all-cause mortality. In addition, Wang et al., 2014 reported that there was no gender difference in the risk of all-cause mortality associated with an alcohol intake below approximately 6 drinks/day (<75 g/day), while an alcohol intake of approximately 6 drinks/day or more (75 g/day or more) was associated with an increased risk of all-cause mortality among women compared to men (56).

No systematic reviews and meta-analyses examining whether drinking pattern is independently associated with the risk of all-cause mortality were identified.

Overall analysis of risk across health-related outcome

Based on global data, the systematic analysis for the Global Burden of Disease Study by Griswold et al., 2018, estimated the level of alcohol intake that minimises an individual's risk of overall health loss. This analysis showed that an intake of 0 drinks/day (drinks/day defined as 10 g pure ethanol)

(95% CI: 0.0-0.8) minimised the risk of overall health loss. Thus, there was an increasing relative risk of overall health loss associated with an increasing alcohol intake, and the analysis showed no health benefit associated with light alcohol intake, when all 23 selected health outcomes were taken into account (58). Light alcohol intake (1 drink/day) was in this study associated with a very small increase in relative risk.

When converting a drink to 12 grams of pure ethanol, relative risks of having 1 of the 23 health outcomes within a year with an alcohol intake of 1, 2 and 5 drinks/day were: RR=1.02 (95% CI: 0.99-1.05), RR=1.0 (95% CI: 1.06-1.15) and RR=1.51 (95% CI: 1.43-1.59), respectively (8).

Mendelian randomization studies

Mendelian randomization is a method where you compare groups that only differ from each other on genes that are associated with the exposure in question – in this case alcohol intake. Using genetic variants causing one group to drink less than the other group, the method mimics the way classical examination methods like randomization studies work. In European populations it seemed that persons, who were genetically predisposed to drink less, had a lower risk of cardiovascular diseases, while a beneficial effect of alcohol in relation to developing cardiovascular diseases could not be documented (59, 60).

In addition, there has been found associations between the variations in these hereditary factors and development of pancreatitis (61), cancer in general (62, 63), oesophageal cancer (64) and oral and pharyngeal cancers (65), while there was no association with the development of breast cancer (66, 67).

However, it is difficult to assess whether these associations are associated with alcohol intake as such, to changes in the blood concentration of acetaldehyde, which is a toxic substance produced in varying amounts in persons with different genetic variants of alcohol metabolizing enzymes, or with another more complicated composition of hereditary factors.

Referencer

1. Piano MR, Mazzuco A, Kang M, Phillips SA. Cardiovascular Consequences of Binge Drinking: An Integrative Review with Implications for Advocacy, Policy, and Research. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017;41(3):487-96.
2. Rehm J, Baliunas D, Borges GL, Graham K, Irving H, Kehoe T, et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction (Abingdon, England)*. 2010;105(5):817-43.
3. Rehm J, Room R, Graham K, Monteiro M, Gmel G, Sempos CT. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. *Addiction (Abingdon, England)*. 2003;98(9):1209-28.
4. Shield KD, Parry C, Rehm J. Chronic diseases and conditions related to alcohol use. *Alcohol research: current reviews*. 2013;35(2):155-73.
5. World Health Organization. *Global status report on alcohol and health 2018* Geneva; 2018.
6. Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsens nye udmelding vedrørende alkohol. Notat. Sundhedsstyrelsen. København. 2010.
7. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580-93.
8. Griswold M. Data for Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016”, Mendeley Data, v6 2018 Available from: <http://dx.doi.org/10.17632/5thy2mcwn7.6>
9. Zeisser C, Stockwell TR, Chikritzhs T. Methodological biases in estimating the relationship between alcohol consumption and breast cancer: the role of drinker misclassification errors in meta-analytic results. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;38(8):2297-306.
10. Choi YJ, Myung SK, Lee JH. Light Alcohol Drinking and Risk of Cancer: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Cancer Res*. 2018;50(2):474-87.
11. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013;24(2):301-8.
12. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol*. 2012;47(3):204-12.
13. Wang YT, Gou YW, Jin WW, Xiao M, Fang HY. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer*. 2016;16:212.
14. Korc M, Jeon CY, Edderkaoui M, Pandol SJ, Petrov MS. Tobacco and alcohol as risk factors for pancreatic cancer. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. 2017;31(5):529-36.

15. Lu PY, Shu L, Shen SS, Chen XJ, Zhang XY. Dietary Patterns and Pancreatic Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(1):05.
16. Tramacere I, Scotti L, Jenab M, Bagnardi V, Bellocco R, Rota M, et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer*. 2010;126(6):1474-86.
17. Chuang SC, Lee YC, Wu GJ, Straif K, Hashibe M. Alcohol consumption and liver cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2015;26(9):1205-31.
18. Tramacere I, Negri E, Bagnardi V, Garavello W, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: overall results and dose-risk relation. *Oral Oncol*. 2010;46(7):497-503.
19. Turati F, Garavello W, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 2: results by subsites. *Oral Oncol*. 2010;46(10):720-6.
20. Turati F, Garavello W, Tramacere I, Pelucchi C, Galeone C, Bagnardi V, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers: results from subgroup analyses. *Alcohol Alcohol*. 2013;48(1):107-18.
21. Islami F, Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Jenab M, Scotti L, et al. Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2011;129(10):2473-84.
22. Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Ann Oncol*. 2012;23(2):287-97.
23. Islami F, Tramacere I, Rota M, Bagnardi V, Fedirko V, Scotti L, et al. Alcohol drinking and laryngeal cancer: overall and dose-risk relation--a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2010;46(11):802-10.
24. Wang Y, Duan H, Yang H, Lin J. A pooled analysis of alcohol intake and colorectal cancer. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(5):6878-89.
25. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011;22(9):1958-72.
26. Perera PS, Thompson RL, Wiseman MJ. Recent Evidence for Colorectal Cancer Prevention Through Healthy Food, Nutrition, and Physical Activity: Implications for Recommendations. *Current Nutrition Reports*. 2012;1(1):44-54.
27. Vieira AR, Abar L, Chan DSM, Vingeliene S, Polemiti E, Stevens C, et al. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1788-802.
28. Feng YL, Shu L, Zheng PF, Zhang XY, Si CJ, Yu XL, et al. Dietary patterns and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(3):201-11.
29. Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, et al. Alcohol and incident atrial fibrillation - A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2017;246:46-52.

30. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: A prospective study and dose-response meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(3):281-9.
31. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Saito A, Heianza Y, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(4):427-36.
32. Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2010;17(6):706-12.
33. Larsson SC, Wallin A, Wolk A, Markus HS. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: A systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 2016;14 (1) (no pagination)(178).
34. Zhang C, Qin YY, Chen Q, Jiang H, Chen XZ, Xu CL, et al. Alcohol intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol*. 2014;174(3):669-77.
35. 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 meta-analysis. *BMC Public Health*. 2010;10:258.
36. Zheng YL, Lian F, Shi Q, Zhang C, Chen YW, Zhou YH, et al. Alcohol intake and associated risk of major cardiovascular outcomes in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Public Health*. 2015;15:773.
37. Yao X, Zhang K, Bian J, Chen G. Alcohol consumption and risk of subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis of 14 observational studies. *Biomed*. 2016;5(4):428-36.
38. Roerecke M, Tobe SW, Kaczorowski J, Bacon SL, Vafaei A, Hasan OSM, et al. Sex-Specific Associations Between Alcohol Consumption and Incidence of Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13):27.
39. Briasoulis A, Agarwal V, Messerli FH. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(11):792-8.
40. 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.
41. Yang Y, Liu DC, Wang QM, Long QQ, Zhao S, Zhang Z, et al. Alcohol consumption and risk of coronary artery disease: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutrition*. 2016;32(6):637-44.
42. Roerecke M, Rehm J. Chronic heavy drinking and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2014;1(1):e000135.
43. Zhu Y, Liu Y, Liu J, Wu Y, Luo S, Zhou X, et al. Correlation between alcohol consumption and myocardial infarction: Dose-response meta-analysis of 18 cohort studies. *Farmacia*. 2017;65(1):5-13.
44. Zhang XY, Shu L, Si CJ, Yu XL, Liao D, Gao W, et al. Dietary Patterns, Alcohol Consumption and Risk of Coronary Heart Disease in Adults: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2015;7(8):6582-605.

45. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Naimi T, Chikritzhs T. Alcohol Consumption and Mortality From Coronary Heart Disease: An Updated Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Stud Alcohol*. 2017;78(3):375-86.
46. Colpani V, Baena CP, Jaspers L, van Dijk GM, Farajzadegan Z, Dhana K, et al. Lifestyle factors, cardiovascular disease and all-cause mortality in middle-aged and elderly women: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(9):831-45.
47. 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.
48. Roerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology*. 2010;171(6):633-44.
49. Roerecke M, Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC Med*. 2014;12:182.
50. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses. *EBioMedicine*. 2015;2(12):1996-2002.
51. Roerecke M, Vafaei A, Hasan OSM, Chrystoja BR, Cruz M, Lee R, et al. Alcohol Consumption and Risk of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(10):1574-86.
52. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29(4):437-45.
53. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of More Than 1.9 Million Individuals From 38 Observational Studies. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1804-12.
54. Li XH, Yu FF, Zhou YH, He J. Association between alcohol consumption and the risk of incident type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis¹. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;103(3):818-29.
55. Stockwell T, Zhao J, Panwar S, Roemer A, Naimi T, Chikritzhs T. Do "Moderate" Drinkers Have Reduced Mortality Risk? A Systematic Review and Meta-Analysis of Alcohol Consumption and All-Cause Mortality. *Journal of studies on alcohol and drugs*. 2016;77(2):185-98.
56. Wang C, Xue H, Wang Q, Hao Y, Li D, Gu D, et al. Effect of drinking on all-cause mortality in women compared with men: A meta-analysis. *Journal of Women's Health*. 2014;23(5):373-81.
57. Jayasekara H, English DR, Room R, MacInnis RJ. Alcohol consumption over time and risk of death: A systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology*. 2014;179(9):1049-59.
58. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* (London, England). 2018;392(10152):1015-35.

59. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2014;349:g4164.
60. Drogan D, Sheldrick AJ, Schutze M, Knuppel S, Andersohn F, di Giuseppe R, et al. Alcohol consumption, genetic variants in alcohol dehydrogenases, and risk of cardiovascular diseases: a prospective study and meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(2):e32176.
61. Fang F, Pan J, Su GH, Xu LX, Li G, Li ZH, et al. Association between alcohol dehydrogenase 1C gene *1/*2 polymorphism and pancreatitis risk: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):15267-75.
62. Tan B, Ning N. Association of ADH1B Arg47His polymorphism with the risk of cancer: a meta-analysis. *Bioscience Reports*. 2019;39(4):30.
63. Xue Y, Wang M, Zhong D, Tong N, Chu H, Sheng X, et al. ADH1C Ile350Val polymorphism and cancer risk: evidence from 35 case-control studies. *PloS one*. 2012;7(5):e37227.
64. Mao N, Nie S, Hong B, Li C, Shen X, Xiong T. Association between alcohol dehydrogenase-2 gene polymorphism and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):191.
65. Chang JS, Straif K, Guha N. The role of alcohol dehydrogenase genes in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis of ADH1B and ADH1C. *Mutagenesis*. 2012;27(3):275-86.
66. Mao Q, Gao L, Wang H, Wang Q, Zhang T. The alcohol dehydrogenase 1C(rs698) genotype and breast cancer: a meta-analysis. *Asia Pac J Public Health*. 2015;27(2):NP36-46.
67. Wang L, Zhang Y, Ding D, He X, Zhu Z. Lack of association of ADH1C genotype with breast cancer susceptibility in Caucasian population: a pooled analysis of case-control studies. *Breast*. 2012;21(4):435-9.
68. Danmarks Statistik. ALKO2: Forbrug og salg af alkohol og tobak pr indbygger efter type Danmarks Statistik; 2020. Available from: <https://www.statistikbanken.dk/ALKO2>. Access date 11.08.2020.
69. Inchley J, Currie D, Vieno A, Torsheim T, Ferreira-Borges C, Weber M, et al. Adolescent alcohol-related behaviours: trends and inequalities in the WHO European Region, 2002–2014. Observations from the Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) WHO collaborative cross-national study. Copenhagen: WHO; 2018.
70. Eliassen M, Becker U, Gronbaek M, Juel K, Tolstrup JS. Alcohol-attributable and alcohol-preventable mortality in Denmark: an analysis of which intake levels contribute most to alcohol's harmful and beneficial effects. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(1):15-26.
71. Rehm J, Roerecke M. Cardiovascular effects of alcohol consumption. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(8):534-8.
72. Rehm J, Gmel GE, Sr., Gmel G, Hasan OSM, Imtiaz S, Popova S, et al. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease-an update. *Addiction*. 2017;112(6):968-1001.
73. Larsen C, Hansen C, Ingemann C, Jørgensen M, Olesen I, Sørensen I, et al. Befolkningsundersøgelsen i Grønland 2018. Levevilkår, livsstil og helbred. Oversigt over indikatorer for folkesundheden. Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet; 2019.

74. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(3):132-40.
75. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;350:g7647.
76. Eriksen MB, Frandsen TF. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. *Journal of the Medical Library Association : JMLA.* 2018;106(4):420-31.
77. Lee E, Dobbins M, Decorby K, McRae L, Tirilis D, Husson H. An optimal search filter for retrieving systematic reviews and meta-analyses. *BMC medical research methodology.* 2012;12:51.
78. NHMRC Clinical Trials Centre. Evaluating the evidence on the health effects of alcohol consumption. Evidence evaluation report. The University of Sydney: The University of Sydney; 2019.
79. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
80. Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(6):1166-81.
81. Schutze M, Boeing H, Pischon T, Rehm J, Kehoe T, Gmel G, et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1584.
82. Andersson TM, Engholm G, Pukkala E, Stenbeck M, Tryggvadottir L, Storm H, et al. Avoidable cancers in the Nordic countries-The impact of alcohol consumption. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2018;103:299-307.
83. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol.* 2015;44(1):186-98.
84. Praud D, Rota M, Rehm J, Shield K, Zatonski W, Hashibe M, et al. Cancer incidence and mortality attributable to alcohol consumption. *Int J Cancer.* 2016;138(6):1380-7.
85. Gupta S, Wang F, Holly EA, Bracci PM. Risk of pancreatic cancer by alcohol dose, duration, and pattern of consumption, including binge drinking: a population-based study. *Cancer Causes Control.* 2010;21(7):1047-59.
86. Baecker A, Liu X, La Vecchia C, Zhang ZF. Worldwide incidence of hepatocellular carcinoma cases attributable to major risk factors. *Eur J Cancer Prev.* 2018;27(3):205-12.
87. Whiteman DC, Wilson LF. The fractions of cancer attributable to modifiable factors: A global review. *Cancer Epidemiology.* 2016;44:203-21.
88. Global Burden of Disease Liver Cancer C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1683-91.
89. Wienecke A, Barnes B, Neuhauser H, Kraywinkel K. Incident cancers attributable to alcohol consumption in Germany, 2010. *Cancer Causes Control.* 2015;26(6):903-11.

90. Schisterman EF, Cole SR, Platt RW. Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies. *Epidemiology*. 2009;20(4):488-95.
91. Ananth CV, Schisterman EF. Confounding, causality, and confusion: the role of intermediate variables in interpreting observational studies in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(2):167-75.
92. Kristiansen L, Grønbaek M, Becker U, Tolstrup JS. Risk of pancreatitis according to alcohol drinking habits: a population-based cohort study. *American journal of epidemiology*. 2008;168(8):932-7.
93. Nøjgaard C, Becker U, Matzen P, Andersen JR, Holst C, Bendtsen F. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course. *Pancreas*. 2011;40(8):1195-200.
94. Nøjgaard C, Matzen P, Bendtsen F, Andersen JR, Christensen E, Becker U. Factors associated with long-term mortality in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(4):495-502.
95. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*. 2017;17(2):155-65.
96. Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Alcoholic cirrhosis in Denmark - population-based incidence, prevalence, and hospitalization rates between 1988 and 2005: a descriptive cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2008;8:3.
97. Kamper-Jørgensen M, Grønbaek M, Tolstrup J, Becker U. Alcohol and cirrhosis: dose-response or threshold effect? *J Hepatol*. 2004;41(1):25-30.
98. Stokkeland K, Hilm G, Spak F, Franck J, Hultcrantz R. Different drinking patterns for women and men with alcohol dependence with and without alcoholic cirrhosis. *Alcohol Alcohol*. 2008;43(1):39-45.
99. Hatton J, Burton A, Nash H, Munn E, Burgoyne L, Sheron N. Drinking patterns, dependency and life-time drinking history in alcohol-related liver disease. *Addiction (Abingdon, England)*. 2009;104(4):587-92.
100. The Lancet. The Lancet: Alcohol is associated with 2.8 million deaths each year worldwide 2018. Available from: https://www.eurekalert.org/pub_releases/2018-08/tl-tla082218.php. Access date 11.08.2020.
101. Pang J, Wang J, Zhang Y, Xu F, Chen Y. Targeting acetaldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) in heart failure-Recent insights and perspectives. *Biochimica et biophysica acta Molecular basis of disease*. 2017;1863(8):1933-41.
102. Bjerregaard P, Mikkelsen SS, Becker U, Hansen T, Tolstrup JS. Genetic variation in alcohol metabolizing enzymes among Inuit and its relation to drinking patterns. *Drug Alcohol Depend*. 2014;144:239-44.
103. National Health and Medical Research Council. Draft Australian Guidelines to Reduce Health Risks from Drinking Alcohol. Australian Government, Australia; 2019.
104. Rehm J. Why the relationship between level of alcohol-use and all-cause mortality cannot be addressed with meta-analyses of cohort studies. *Drug and alcohol review*. 2019;38(1):3-4.
105. Astrup A, Estruch R. Alcohol and the global burden of disease. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10189):2390.

106. Flachs EM, Eriksen L, Koch MB, Ryd JT, Dibba E, Skov-Ettrup L, et al. Sygdomsbyrden i Danmark - sygdomme. København: Sundhedsstyrelsen: Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet; 2015.
107. Huang Y, Li Y, Zheng S, Yang X, Wang T, Zeng J. Moderate alcohol consumption and atherosclerosis : Meta-analysis of effects on lipids and inflammation. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129(21-22):835-43.
108. Davies NM, Holmes MV, Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians. *Bmj.* 2018;362:k601.
109. Mukamal KJ, Stampfer MJ, Rimm EB. Genetic instrumental variable analysis: time to call mendelian randomization what it is. The example of alcohol and cardiovascular disease. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(2):93-7.

Bilag 1. Oversigtstabel – supplementary table 1

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| CANCER | 2 |
| BREAST CANCER | 2 |
| COLORECTAL CANCER | 5 |
| ESOPHAGEAL CANCER | 10 |
| LARYNGEAL CANCER..... | 14 |
| LIVER CANCER..... | 16 |
| ORAL AND PHARYNGEAL CANCERS..... | 18 |
| PANCREATIC CANCER | 23 |
| CARDIOVASCULAR DISEASES | 27 |
| ATRIAL FIBRILLATION..... | 27 |
| HEMORRHAGIC STROKE | 29 |
| HYPERTENSION | 32 |
| ISCHAEMIC HEART DISEASE | 34 |
| ISCHAEMIC STROKE | 42 |
| OTHER OUTCOMES | 46 |
| LIVER CIRRHOSIS | 46 |
| PANCREATITIS | 48 |
| TYPE 2 DIABETES..... | 50 |
| ALL-CAUSE MORTALITY | 53 |
| REFERENCES | 56 |

Cancer

Breast cancer

| Outcome: Breast cancer | | | | | | | |
|------------------------------|--|---|---|-------------------------------------|---------------|--|--|
| Reference | No. of primary studies Type of study | No. of participants Number of cases/ controls | Exposure definition | Reference category | Outcome | Results | Conclusion |
| Choi et al., 2018 (1) | 60 cohort studies of which 27 studies involved breast cancer incidence published before March 2016 | - | One drink corresponds to 12.5 g of alcohol 5-15 g/day of drinking was included in the light drinking category >15-30 g/day of drinking was included in the moderate drinking category | Non-drinking or occasional drinking | Breast cancer | Very light drinking (≤ 0.5 drink/d): RR=1.04 (95% CI: 1.01-1.07). $I^2 = 3.7\%$ Light drinking (≤ 1 drink/d): RR=1.09 (95% CI: 1.06-1.12). $I^2 = 32.8\%$ Moderate drinking (1-2 drinks/d): RR=1.13 (95% CI: 1.11-1.15). $I^2 = 0.0\%$ | Choi et al., 2018 finds that very light and light alcohol drinking was significantly associated with an increased risk of breast cancer incidence. |
| Griswold et al., 2018 (2, 3) | 123 studies published up to December 2016 | - | Standard drink defined as 10 g pure ethyl alcohol | Abstainers | Breast cancer | Relative risk curve showed a statistical significantly increased risk of breast cancer by alcohol consumption of 1 g/day and above. 12 g/day: RR=1.15 (95% CI: 1.06-1.25) 24 g/day: RR=1.28 (95% CI: 1.17-1.38) 36 g/day: RR=1.37 (95% CI: 1.25-1.49) 48 g/day: RR=1.47 (95% CI: 1.33-1.61) 60 g/day: RR=1.50 (95% CI: 1.31-1.70) | |
| Bagnardi et al., 2015 (4) | 572 studies of which 118 involved breast cancer | Cases in drinking category: n = 117,317 Cases in drinking category: n = 48,433 | 1 drink = 12½ g alcohol Light drinking: $\leq 12\frac{1}{2}$ g alcohol | Non-drinkers or occasional drinkers | Breast cancer | Pooled RR estimates for alcohol consumption compared with reference group: Light drinking: RR=1.04 (1.01-1.07), $I^2 = 63\%$ Moderate drinking: RR=1.23 (1.19-1.28), $I^2 = 54\%$ Heavy drinking: RR=1.61 (1.33-1.94), $I^2 = 10\%$. | Bagnardi et al., 2015 conclude that all levels of consumption of alcohol are associated with an increased risk of breast cancer. |

| | | | | | | | |
|---------------------------|---|---|--|--|---------------|--|--|
| | 43 cohort studies and 75 case control. n = 41 from Europe, n = 57 from North America, n = 9 from Asia, n = 11 from Other/mixed | | Moderate drinking: ≤ 50 g alcohol Heavy drinking: >50 g alcohol | | | For European pooled RR Light: RR=1.03 (95% CI: 0.98-1.10), I ² = 67 % Moderate: RR=1.19 (1.10-1.28), I ² = 60 % Heavy: RR=1.82 (1.14-2.89), I ² = 43 % | |
| Zeisser et al., 2014 (5) | 34 case-control and 26 cohort studies in total 60 studies | | One standard drink = 10 g of ethanol | Different reference categories were used: With and without inclusion of former occasional drinkers and occasional drinkers in the abstainer reference group | Breast cancer | Model for all studies: Former drinkers: OR = 1.011 (95% CI: 0.891-1.148). p = 0.708, I ² = 50.62 Occasional drinkers (0.01-1.43 g/day): OR = 1.024 (95% CI: 0.955-1.099). p = 0.501, I ² = 70.70 Low level drinkers (1.5-24 g/day): OR = 1.095 (95% CI: 1.057-1.133). p = 0.000, I ² = 74.16 Hazardous-level drinkers (25-44 g/day): OR = 1.328 (95% CI: 1.260-1.400). p = 0.000, I ² = 47.43 Harmful-level drinkers (>44 g/day): OR = 1.342 (95% CI: 1.179-1.528). p = 0.000, I ² = 4.729 | Zeisser et al., 2014 find significant increased risk for breast cancer for women who drink low, hazardous and harmful levels of alcohol in studies free of misclassification bias. There was no evidence of significant bias due to inclusion of former drinkers in the abstainer reference group. There was possible bias in risk estimates due to inclusion of occasional drinkers in the abstainer reference group, but in a downwards direction. |
| Bagnardi et al., 2013 (6) | 222 studies published before December 2010 of which 110 involved breast cancer. | Cases in reference category: n = 41,995 Cases in light drinking category: n = 72,902 | Light drinking: ≤12.5 g ethanol/day or ≤1 drink/day | Non-drinkers or occasional drinkers | Breast cancer | Low alcohol intake was found to increase the risk of breast cancer significantly. RR=1.05 (95% CI: 1.02-1.08). Pooled risk for study design: Cohort: RR=1.05 (95% CI: 1.02-1.09) Case-control: RR=1.05 (95% CI: 1.01-1.10) Pooled risk for geographical area: Europe: RR=1.05 (95% CI: 0.99-1.12) North America: RR=1.06 (95% CI: 1.02-1.09) | Bagnardi et al., 2013 conclude that even for low doses of alcohol a significant increased risk for breast cancer is observed. |

| | | | | | | | |
|------------------------|---|---|--|--------------|---------------|--|--|
| Seitz et al., 2012 (7) | <p>113 studies published prior to November 2011</p> <p>64 % of the studies was case-control studies</p> <p>51 % of the included studies were from North America, 38 % from Europe, 6% from Asia and 10 % from other regions</p> | - | | Non-drinkers | Breast cancer | <p>Light drinkers (≤ 12.5 g/d ethanol/≤ 1 drink/d): RR=1.04 (95% CI: 1.02-1.07). P for heterogeneity = 0.93.</p> | <p>Seitz et al., 2012 finds a significant but small increase in risk of breast cancer at intake of up to one drink of alcohol per day.</p> |
|------------------------|---|---|--|--------------|---------------|--|--|

Colorectal cancer

Outcome: colorectal

| Reference | No. of primary studies Type of study | No. of participants Number of cases/controls | Exposure definition | Reference category | Outcome | Results | Conclusion |
|-----------------------|--|---|---|-------------------------------------|--|---|---|
| Choi et al., 2018 (1) | Included cohort studies published until March 2016 Colorectal cancer: 16 cohort studies Colon cancer: 10 cohort studies Rectum cancer: 9 cohort studies | No. of cases not stated | 1 drink = 12½ g alcohol Very light: ≤ ½ drink/day Light drinking: ≤ 1 drink/day. 5-15 g/day of drinking was included in the light drinking category Moderate drinking: 1-2 drinks/day. >15-30 g/day of drinking was included in the moderate drinking category | Non-drinking or occasional drinking | Colorectal cancer Colon cancer Rectal cancer | <p>Colorectal cancer Very light drinking: RR=1.10 (95% CI: 0.94-1.28) Light drinking: RR=1.04 (95% CI: 1.01-1.06) Moderate drinking: RR=1.10 (95% CI: 1.03-1.19)</p> <p>Colon cancer: Very light drinking: RR=0.91 (95% CI: 0.55-1.49) Light drinking: RR=0.99 (95% CI: 0.93-1.05) Moderate drinking: RR=1.01 (95% CI: 0.88-1.15)</p> <p>Rectal cancer: Very light drinking: RR=1.47 (95% CI: 0.95-2.29) Light drinking: RR=1.04 (95% CI: 0.96-1.12) Moderate drinking: RR=1.03 (95% CI: 0.94-1.12)</p> <p>Very light drinking was not associated with increased risk of colorectal cancer in both men and women. Light drinking and moderate drinking were associated with increased risk of colorectal cancer in men, but not in women.</p> <p>Colorectal cancer mortality was only increased in women with moderate drinking.</p> | Light and moderate drinking is associated with an increased incidence of colorectal cancer. Probably no major gender differences |

| | | | | | | | |
|------------------------------|---|--|--|--|--|---|--|
| Griswold et al., 2018 (2, 3) | 56 studies published up to December 2016 | - | Standard drink defined as 10 g pure ethyl alcohol. | Abstainers | Colon and rectum cancer | Relative risk curve showed a statistical significantly increased risk of colon and rectum cancer by alcohol consumption of 1 g/day and above. Estimates from relative risk curve for colon and rectum cancer 12 g/day: RR=1.08 (95% CI: 1.03-1.12) 24 g/day: RR=1.16 (95% CI: 1.07-1.25) 36 g/day: RR=1.24 (95% CI: 1.10-1.38) 48 g/day: RR=1.32 (95% CI: 1.14-1.51) 60 g/day: RR=1.47 (95% CI: 1.24-1.70) | |
| Feng et al., 2017 (8) | 22 cohort and case-control studies Systematic review Meta-analysis | 526,543 participants 8,991 cases | g alcohol 1 drink = 12½ g alcohol Categories: Low intake <1 drink/day High intake 4 drinks/day or more | Low intake | Colorectal cancer | Highest versus lowest alcohol consumption group: OR = 1.44 (95% CI: 1.13-1.82) | High alcohol intake is associated with an increased risk of colorectal cancer |
| Vieira et al., 2017 (9) | <i>Per 10 g alcohol per day:</i> Colorectal cancer: 16 studies Colon cancer: 14 studies Rectal cancer: 11 studies <i>Per 1 drink per day:</i> | <i>Per 10 g alcohol per day:</i> Colorectal cancer: 15,896 participants Colon cancer: 12,051 participants Rectal cancer: 7,763 participants | g alcohol 1 drink = 10 g alcohol | Increment of 10 g alcohol per day Increments of 1 drink per day | Colorectal cancer Colon cancer Rectal cancer | Per 10 g alcohol per day: Colorectal cancer: RR=1.07 (95% CI: 1.05–1.09) Colon cancer: RR=1.07 (95% CI: 1.05–1.09) Rectal cancer: RR=1.08 (95% CI: 1.07–1.10) Per 1 drink per day: Colorectal cancer: RR=1.06 (95% CI: 1.01–1.11) Men per 10 g alcohol per day: Colorectal cancer: RR=1.08 (95% CI: 1.06-1.10) Colon cancer: RR=1.08 (95% CI: 1.06-1.11) Rectal cancer: RR=1.09 (95% CI: 1.06-1.12) Women per 10 g alcohol per day: Colorectal cancer: RR=1.04 (95% CI: 1.00-1.08) | 7% increase in risk of colorectal cancer and colon cancer and 8% increase in risk of rectal cancer per 10 g increase in alcohol intake 6% increase in risk of colorectal cancer per 1 drink increase per day in alcohol intake Increased risk for both men and women |

| | | | | | | | |
|---------------------------|---|---|---|-------------------------------------|-------------------|---|---|
| | Colorectal cancer: 8 studies Colon cancer: 8 studies Rectal cancer: 5 studies | <i>Per 1 drink per day:</i> Colorectal cancer: 36,942 participants Colon cancer: 5,207 participants Rectal cancer: 963 participants | | | | Colon cancer: RR=1.05 (95% CI: 1.02-1.09) Rectal cancer: RR=1.09 (95% CI: 1.04-1.15) Geographic stratification: Asia RR=1.07 (95% CI: 1.06-1.08) Europe RR=1.05 (95% CI: 1.01-1.10) N. America RR=1.08 (95% CI: 0.99-1.19) | |
| Bagnardi et al., 2015 (4) | 66 studies in total 33 Cohort studies; 33 Case-control studies + Nested case-control studies 13 from Europe 27 from North America 24 from Asia 2 from mixed countries | 26,932 cases in drinking groups and 14,783 cases in reference category | 1 drink = 12½ g alcohol Light drinking: ≤12½ g alcohol Moderate drinking: ≤ 50 g alcohol Heavy drinking: >50 g alcohol | Non-drinkers or occasional drinkers | Colorectal cancer | Light drinkers: RR=0.99 (95% CI: 0.95-1.04) Moderate drinkers: RR=1.17 (95% CI: 1.11-1.24) Heavy drinkers: RR=1.44 (95% CI: 1.25-1.65) Dose relationship seemed linear Men had significantly higher RR compared with women in all alcohol consumption groups No major differences between geographic areas | Moderate and heavy alcohol drinking is associated with increased risk of colorectal cancer. |

| | | | | | | | |
|---------------------------|---|---|--|-------------------------------------|--|--|---|
| Wang et al., 2015 (10) | 2 cohort + 22 case-control studies Systematic review Meta-analysis 11 from North America 8 from Asia 5 from Europe | Case-control studies: 9.952 cases 18.383 controls Cohort studies: 3.303 cases 64.720 non cases | g alcohol per day 1 drink = 12½ g alcohol Categories: light alcohol drinking ≤1 drink/day moderate drinking 2-3 drinks/day heavy drinking ≥4 drinks/day | Non/occasional alcohol consumption | Colorectal cancer | Overall: RR=1.13 (95% CI: 1.09-1.17) Light intake: RR=1.07 (95% CI: 1.02-1.13) Moderate intake: RR=1.23 (95% CI: 1.15-1.32) Heavy intake: RR=1.37 (95% CI: 1.26-1.49) Asia: RR=1.19 (95% CI: 1.11-1.27) Europe: RR=1.22 (95% CI: 1.10-1.34) North America: RR=1.10 (95% CI: 1.05-1.15) Colon: RR=1.17 (95% CI: 1.06-1.29) Rectum: RR=1.32 (95% CI: 0.87-1.77) No significant difference between colon and rectum among light, moderate and heavy drinkers Dose dependent increase in risk with significant increase at 25 g per day Results consistent for both men and women No significant heterogeneity | Alcohol intake is associated with an increased risk of colorectal cancer especially in European studies. Consistent results in both men and women and analysis of tumor site. |
| Bagnardi et al., 2013 (6) | 26 cohort studies 28 case-control studies | 11.574 participants in reference groups 12.013 cases | 1 drink = 12½ g alcohol Light drinking: ≤12½ g alcohol | Non-drinkers or occasional drinkers | Colorectal cancer | Light alcohol drinking: RR=0.99 (95% CI: 0.95-1.04) Similar estimates over geographical strata and gender. | Light alcohol intake is not associated with an increased risk of colorectal cancer. |
| Perera et al., 2012 (11) | Studies published since 2006 from the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) Continuous Update Project | | Ethanol in alcoholic drinks (per 10 g ethanol/d) | | Colorectal cancer Colon cancer Rectal cancer | Colorectal cancer Overall (per 10 g ethanol/day): RR=1.10 (95% CI: 1.06-1.13) Men: RR=1.11 (95% CI: 1.08-1.15) Women: RR=1.07 (95% CI: 0.98-1.17) Colon cancer, overall: (per 10 g ethanol/day): RR=1.08 (95% CI: 1.04-1.13) Rectal cancer, overall: (per 10 g ethanol/day): | |

| | | | | | | | |
|---------------------------|---|----|---|---|-------------------|---|--|
| | | | | | | RR=1.10 (95% CI: 1.07-1.12) | |
| Fedirko et al., 2011 (12) | 61 studies published before May 2010 (22 studies from Asia, 2 from Australia, 13 from Western Europe, and 24 from North America) 27 cohort and 34 case-control studies. | NA | Grams of ethanol pr. Day: 1 drink = 12.5 g; 1 ounce = 28.35 g and 1 ml = 0.8 g. | Non-drinkers or occasional alcohol drinkers | Colorectal cancer | <p>The pooled random effects RRs</p> <p>Any drinkers: RR=1.12 (95% CI: 1.06-1.19), Light drinkers: (≤ 1 drink/day (≤ 12.5 g/day)): RR=1.0 (95% CI: 0.95-1.05) Moderate drinkers: (2-3 drinks/day (12.6-49.9 g/day)): RR=1.21 (95% CI: 1.13-1.28), Heavy drinkers (≥ 4 drinks/day (≥ 50.0 g/day)): RR=1.52 (95% CI: 1.27-1.81).</p> <p>The summary RRs for moderate (2-3 drinks/day (12.6-49.9 g/day)): Women: RR=1.08 (95% CI: 1.03-1.13) Men: RR=1.24 (95% CI: 1.13-1.37)</p> <p>Dose-response relationship: For 10 g/day of alcohol: RR=1.07 (95% CI: 1.04-1.10) For 25 g/day of alcohol: RR=1.18 (95% CI: 1.12-1.25) For 50 g/day of alcohol: RR=1.38 (95% CI: 1.28-1.50) For 100 g/day of alcohol: RR=1.82 (95% CI: 1.41-2.35)</p> | |

Esophageal cancer

| Outcome: Esophageal cancer | | | | | | | |
|------------------------------|--|--|---|-------------------------------------|--|--|---|
| Reference | No. of primary studies Type of study | No. of participants Number of cases/controls | Exposure definition | Reference category | Outcome | Results | Conclusion |
| Choi et al., 2018 (1) | 60 cohort studies published before April 2016 of which 2 involved esophagus SCC and 3 involved esophagus ADC and cardia. | - | One drink corresponds to 12.5 g of alcohol 5-15 g/day of drinking was included in the light drinking category >15-30 g/day of drinking was included in the moderate drinking category | Non-drinking or occasional drinking | Esophagus squamous cell carcinoma (SCC) Esophagus adenocarcinoma (ADC) and cardia | Pooled RR estimates for alcohol consumptions compared with reference group: Esophagus (SCC) (incidence): Very light drinking (≤ 0.5 drink/day): RR=0.85 (95% CI: 0.42-1.73), $I^2 = NA$ Light drinking (≤ 1 drink/day): RR=1.45 (95% CI: 0.90-2.33), $I^2 = 0.0\%$ Moderate drinking (1-2 drink/day): RR=1.98 (95% CI: 1.25-3.14), $I^2 = 0.0\%$ Esophagus ADC and cardia (incidence): Very light drinking (≤ 0.5 drink/day): RR=1.17 (95% CI: 0.69-1.98), $I^2 = NA$ Light drinking (≤ 1 drink/day): RR=0.83 (95% CI: 0.52-1.33), $I^2 = 44.5\%$ Moderate drinking (1-2 drink/day): RR=0.81 (95% CI: 0.56-1.17), $I^2 = 0.0\%$ | Choi et al., 2018 concluded that very light and light drinking was not associated with esophagus SCC, whereas moderate drinking was associated with an increased risk of esophagus SCC. Very light, light or moderate alcohol drinking was not associated with esophagus ADC and cardia. |
| Griswold et al., 2018 (2, 3) | 57 studies published up to December 2016 | - | Standard drink defined as 10 g pure ethyl alcohol | Abstainers | Esophageal cancer | The relative risk curve showed a statistical significantly increased risk of esophageal cancer with an alcohol intake at 12 g/day and above. Estimates from relative risk curve for esophageal cancer 12 g/day: RR=1.21 (95% CI: 1.01- 1.46) 24 g/day: RR=1.47 (95% CI: 1.17- 1.80) 36 g/day: RR=1.81 (95% CI: 1.44- 2.26) 48 g/day: RR=2.20 (95% CI: 1.71- 2.74) 60 g/day: RR=2.45 (95% CI: 1.90- 3.09) | |
| Bagnardi et al., 2015 (4) | 572 studies of which 54 involved oesophageal SCC 13 cohort studies and 41 case control. | Esophagus SCC: Cases in drinking category: n=10,633. | 1 drink = 12½ g alcohol Light drinking: $\leq 12\frac{1}{2}$ g alcohol | Non-drinkers or occasional drinkers | Esophageal SCC Esophagus AC and gastric cardia | <u>Esophagus SCC</u> Pooled RR estimates for alcohol consumptions compared with reference group: Light drinking: RR=1.26 (95% CI: 1.06-1.50), $I^2 = 68\%$ | Bagnardi et al., 2015 conclude that moderate and heavy consumption of alcohol are associated with an increased risk of esophageal SCC cancer. |

| | | | | | | | |
|--|---|---|--|--|--|--|--|
| | <p>n = 13 from Europe, n = 13 from North America, n = 23 from Asia, n = 5 from Other/mixed</p> <p>25 studies involved esophagus AC and gastric cardia</p> <p>4 cohort studies and 21 case control.</p> <p>n = 9 from Europe, n = 10 from North America, n = 4 from Asia, n = 2 from Other/mixed</p> | <p>Cases in reference category: n = 3,685</p> <p>Esophagus ADC and cardia: Cases in drinking category: n = 4,247.</p> <p>Cases in reference category: n = 1,480</p> | <p>Moderate drinking: ≤ 50 g alcohol</p> <p>Heavy drinking: >50 g alcohol</p> | | | <p>Moderate drinking: RR=2.23 (95% CI: 1.87-2.65), I² = 85% Heavy drinking: RR=4.95 (95% CI: 3.86-6.34), I² = 91%</p> <p>For Case-control and cohort P value for heterogeneity = 0.157</p> <p>Case-control Light: RR=1.29 (95% CI: 1.07-1.55), I² = 49% Moderate: RR=2.34 (95% CI: 1.87-2.92), I² = 70% Heavy: RR=5.34 (95% CI: 4.46-6.39), I² = 77%</p> <p>Cohort Light: RR=1.20 (95% CI: 0.84-1.71), I² = 84% Moderate: RR=1.92 (95% CI: 1.44-2.58), I² = 86% Heavy: RR=5.43 (95% CI: 4.04-7.32), I² = 91%</p> <p>For European pooled RR P value for heterogeneity = 0.503 Light: RR=1.05 (95% CI: 0.79-1.38), I² = 22% Moderate: RR=1.91 (95% CI: 1.32-2.77), I² = 71% Heavy: RR=4.76 (95% CI: 2.69-8.41), I² = 85%</p> <p>For men and women: P value for heterogeneity = 0.548</p> <p>Men Light: RR=1.39 (95% CI: 1.11-1.74), I² = 61% Moderate: RR=2.25 (95% CI: 1.78-2.85), I² = 85% Heavy: RR=4.69 (95% CI: 3.49-6.31), I² = 88%</p> <p>Women Light: RR=1.14 (95% CI: 0.87-1.49), I² = 43% Moderate: RR=2.18 (95% CI: 1.42-3.35), I² = 72% Heavy: RR=8.32 (95% CI: 2.95-23.45), I² = 72%</p> <p><u>Esophagus AC and gastric cardia</u></p> <p>Pooled RR estimates for alcohol consumptions compared with reference group: Light drinking: RR=0.86 (95% CI: 0.76-0.98), I² = 32% Moderate drinking: RR=0.97 (95% CI: 0.78-1.22), I² = 72% Heavy drinking: RR=1.15 (95% CI: 0.95-1.39), I² = 36%</p> <p>For men and women:</p> | |
|--|---|---|--|--|--|--|--|

| | | | | | | | |
|----------------------------|--|---|--|-------------------------------------|--|--|--|
| | | | | | | <p>P value for heterogeneity = 0.858</p> <p><u>Men</u> Light: RR=0.94 (95% CI: 0.42-2.08), I² = 78% Moderate: RR=0.92 (95% CI: 0.46-1.86), I² = 76% Heavy: RR=1.17 (95% CI: 0.72-1.88), I² = 57%</p> <p><u>Women</u> Light: RR=0.85 (95% CI: 0.63-1.14), I² = 0% Moderate: RR=0.62 (95% CI: 0.42-0.93), I² = 0% Heavy: RR=3.80 (95% CI: 0.89-16.32), I² = 0%</p> | |
| Bagnardi et al., 2013 (6) | 222 studies published before December 2010 of which 27 involved esophageal SCC cancer. | <p>Cases in reference category: n = 1,481.</p> <p>Cases in light drinking category: n = 1,841</p> | Light drinking: ≤12.5 g ethanol/day or ≤1 drink/day | Non-drinkers or occasional drinkers | Esophageal SCC | <p>Light drinking: RR=1.30 (95% CI: 1.09-1.56), p = 0.0041.</p> <p>Pooled risk for gender P value for homogeneity = 0.3127 Men: RR=1.46 (95% CI: 1.19-1.80) Women: RR=1.28 (95% CI: 0.84-1.96)</p> <p>Pooled risk for study design: P value for homogeneity = 0.840 Cohort: RR=1.34 (95% CI: 0.96-1.87), Case-control: RR=1.28 (95% CI: 1.04-1.59)</p> <p>Pooled risk for geographical area: P value for homogeneity = 0.395 Europe: RR=1.05 (95% CI: 0.79-1.38).</p> | Bagnardi et al., 2013 concludes that light alcohol consumptions are associated with an increased risk of esophageal SCC cancer. |
| Tramacera et al, 2012 (13) | 20 case- control studies and 4 cohort studies published up to October 2010 | There were 5,500 cases of esophageal and/or gastric cardia adenocarcinoma. | <p>A drink = 12.5 g of ethanol.</p> <p>Light drinkers: ≤1 drink per day</p> <p>Moderate drinkers: 1 to <4 drinks per day</p> <p>Heavy drinkers: ≥4 drinks per day</p> | Non-/occasional drinkers | Esophageal and gastric cardia adenocarcinoma | <p>Overall risk of esophageal and/or gastric cardia adenocarcinoma</p> <p>Light: RR=0.86 (95% CI: 0.75-0.99) Moderate: RR=0.90 (95% CI: 0.73-1.10) Heavy: RR=1.16 (95% CI: 0.92-1.46)</p> | The study concludes that there is no association between alcohol consumption and the risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. |

| | | | | | | | |
|--------------------------------|---|----------|--|-----------------------------|--|---|---|
| <p>Islami et al, 2011 (14)</p> | <p>53 studies published until June 2010.</p> <p>40 retrospective case-control studies 13 prospective studies</p> <p>22 studies from Asia, 17 studies from America, 13 from Europe and 1 from Australia.</p> | <p>-</p> | <p>1 drink = 12.5 g of ethanol</p> <p>light alcohol drinking: ≤ 12.5 g ethanol/day</p> <p>moderate: >12.5 to <50 g ethanol/day</p> <p>high: ≥ 50 g ethanol/day</p> | <p>No/occasional intake</p> | <p>Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC)</p> | <p>Estimates adjusted for at least age, tobacco use and sex: Light: RR=1.38 (95% CI: 1.14-1.67). $I^2=51.5\%$ Moderate: RR=2.62 (95% CI: 2.07-3.31). $I^2=82.8\%$ High: RR=5.54 (95% CI: 3.92-7.82). $I^2=89.9\%$</p> <p>For light alcohol drinking, the associations were slightly stronger in Asian populations compared with non-Asian populations. For moderate and high alcohol drinking the associations were slightly stronger in non-Asian populations.</p> <p>Prospective studies only: Light: RR=1.35 (95% CI: 0.92-1.98). $I^2=81.1\%$ Moderate: RR=2.15 (95% CI: 1.55-2.98). $I^2=86.7\%$ High: RR=3.35 (95% CI: 2.06-5.46). $I^2=91.4\%$</p> <p>Never smokers (nine studies): Light: RR=0.74 (95% CI: 0.47-1.16). Moderate: RR=1.54 (95% CI: 1.09-2.17). High: RR=3.09 (95% CI: 1.75-5.46)</p> | <p>Islami et al., conclude that moderate and high alcohol consumption were associated with an increased risk of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). Light alcohol drinking was associated with increased risk of ESCC in overall analyses, but subanalyses showed that this was mainly present in studies from Asia.</p> |
|--------------------------------|---|----------|--|-----------------------------|--|---|---|

Laryngeal cancer

| Outcome: Larynx cancer | | | | | | | |
|------------------------------|---|--|---|-------------------------------------|---------------|--|---|
| Reference | No. of primary studies Type of study | No. of participants Number of cases/controls | Exposure definition | Reference category | Outcome | Results | Conclusion |
| Griswold et al., 2018 (2, 3) | 35 studies published up to December 2016 | - | Standard drink defined as 10 g pure ethyl alcohol. | Abstainers | Larynx cancer | The relative risk curve showed a statistical significantly increased risk of larynx cancer with an alcohol intake at 30 g/day and above. Estimates from relative risk curve for larynx cancer 12 g/day: RR=1.12 (95% CI: 0.89- 1.41) 24 g/day: RR=1.30 (95% CI: 0.96- 1.71) 36 g/day: RR=1.53 (95% CI: 1.09- 2.07) 48 g/day: RR=1.81 (95% CI: 1.28- 2.45) 60 g/day: RR=2.14 (95% CI: 1.46- 2.94) | |
| Bagnardi et al., 2015 (4) | 572 studies of which 41 involved larynx cancer. 3 cohort studies and 38 case control. n = 20 from Europe, n = 15 from North America, n = 4 from Asia, n = 2 from Other/mixed | Cases in drinking category: n = 7,059. Cases in reference category: n = 2,575 | 1 drink = 12½ g alcohol Light drinking: ≤12½ g alcohol Moderate drinking: ≤ 50 g alcohol Heavy drinking: >50 g alcohol | Non-drinkers or occasional drinkers | Larynx cancer | Pooled RR estimates for alcohol consumptions compared with reference group: Light drinking: RR=0.87 (95% CI: 0.68-1.11), I ² = 39% Moderate drinking: RR=1.44 (95% CI: 1.25-1.66), I ² = 61% Heavy drinking: RR=2.65 (95% CI: 2.19-3.19), I ² = 77% For Case-control and cohort: Case-control Light: RR=0.88 (95% CI: 0.61-1.27) Moderate: RR=1.48 (95% CI: 1.28-1.73) Heavy: RR=2.81 (95% CI: 2.33-3.39) Cohort Light: RR=0.81 (95% CI: 0.61-1.07) Moderate: RR=1.09 (95% CI: 0.70-1.72) Heavy: RR=1.12 (95% CI: 0.75-1.67) For European pooled RR Light: RR=0.83 (95% CI: 0.41-1.67), I ² = 54% | Bagnardi et al., 2015 conclude that moderate and heavy consumption of alcohol are associated with an increased risk of larynx cancer. |

| | | | | | | | |
|---------------------------|--|--|---|-------------------------------------|------------------|--|---|
| | | | | | | <p>Moderate: RR=1.36 (95% CI: 1.12-1.65), I² = 64% Heavy: RR=2.71 (95% CI: 2.02-3.63), I² = 82%</p> <p>For men and women:</p> <p>Men Light: RR=0.85 (95% CI: 0.61-1.19) Moderate: RR=1.50 (95% CI: 1.23-1.83) Heavy: RR=2.77 (95% CI: 2.15-3.57)</p> <p>Women Light: RR=0.89 (95% CI: 0.62-1.29) Moderate: RR=1.59 (95% CI: 1.06-2.38) Heavy: RR=1.55 (95% CI: 0.45-5.34)</p> | |
| Bagnardi et al., 2013 (6) | 222 studies published before December 2010 of which 13 involved larynx cancer. | Cases in reference category: n = 504. Cases in light drinking category: n = 846 | Light drinking: ≤12.5 g ethanol/day or ≤1 drink/day | Non-drinkers or occasional drinkers | Larynx cancer | <p>Light drinking: RR=0.90 (95% CI: 0.73-1.10).</p> <p>Pooled risk for gender: P value for homogeneity = 0.312 Men: RR=0.89 (95% CI: 0.67-1.16) Women: RR=0.93 (95% CI: 0.71-1.22)</p> <p>Pooled risk for study design: P value for homogeneity = 0.487 Cohort: RR=0.96 (95% CI: 0.71-1.30), Case-control: RR=0.83 (95% CI: 0.63-1.09)</p> <p>Pooled risk for geographical area: P value for homogeneity = 0.978 Europe: RR=0.84 (95% CI: 0.43-1.62)</p> | Bagnardi et al., 2013 showed that light alcohol drinking was not associated with increased risk of laryngeal cancer. |
| Islami et al., 2010 (15) | 38 case-control studies and 2 cohort studies | | - | Non-/occasional drinking | Laryngeal cancer | <p>Light drinking (>0 to 1 drink/ >0 to 12.5g per day): RR=0.88 (95% CI: 0.71-1.08). I² = 24.8, p = 0.19</p> <p>Moderate (>1 to 4 drinks/<12.5 to <50 g per day): RR=1.47 (95% CI: 1.25-1.72). I² = 66.7, p <0.001</p> <p>High: (≥4 drinks/≥50 g per day): RR=2.62 (95% CI: 2.12-3.23). I² = 81.4, p <0.001</p> | The study by Islami et al., 2010 finds that alcohol drinking was associated with an increased risk of laryngeal cancer. The study suggest that light alcohol drinking is not associated with an increased risk, but that moderate and heavy drinking is associated with risk of laryngeal cancer. |

Liver cancer

Outcome: liver cancer

| Reference | No. of primary studies Type of study | No. of participants Number of cases/ controls | Exposure definition | Reference category | Outcome | Results | Conclusion |
|------------------------------|---|--|---|-------------------------------------|--------------|--|---|
| Choi et al., 2018 (1) | 2 cohort studies | 1,404,489 participants Number of cases not stated | 1 drink = 12½ g alcohol Very light: ≤ ½ drink/day Light drinking: ≤ 1 drink/day. 5-15 g/day of drinking was included in the light drinking category Moderate drinking: 1-2 drinks/day. >15-30 g/day of drinking was included in the moderate drinking category | Non-drinking or occasional drinking | Liver cancer | Very light drinking: NA Light drinking: RR=0.95 (95% CI: 0.76-1.20) Moderate drinking: RR=1.26 (95% CI: 1.00-1.58) No effect of light and moderate drinking on pancreatic cancer mortality | Moderate drinking is associated with a small increase in risk of liver cancer |
| Griswold et al., 2018 (2, 3) | 32 studies published up to December 2016 | - | Standard drink defined as 10 g pure ethyl alcohol. | Abstainers | Liver cancer | The relative risk curve showed a statistical significantly increased risk of liver cancer with an alcohol intake between 42 g/day and 126 g/day. Estimates from relative risk curve for liver cancer 12 g/day: RR=1.07 (95% CI: 0.94- 1.21) 24 g/day: RR=1.14 (95% CI: 0.91- 1.39) 36 g/day: RR=1.22 (95% CI: 0.97- 1.52) 48 g/day: RR=1.31 (95% CI: 1.03- 1.65) 60 g/day: RR=1.37 (95% CI: 1.05- 1.78) | |

| | | | | | | | |
|---------------------------|--|---|---|-------------------------------------|--------------|--|--|
| Bagnardi et al., 2015 (4) | 36 studies in total 9 Cohort studies- 27 Case-control studies + Nested case-control studies 9 from Europe 8 from North America 18 from Asia 1 mixed countries | 8,879 cases in drinking groups and 4,086 cases in reference category | 1 drink = 12½ g alcohol Light drinking: ≤12½ g alcohol Moderate drinking: ≤ 50 g alcohol Heavy drinking: >50 g alcohol | Non-drinkers or occasional drinkers | Liver cancer | Light drinkers: RR=1.00 (95% CI: 0.85-1.18) Moderate drinkers: RR=1.08 (95% CI: 0.97-1.20) Heavy drinkers: RR=2.07 (95% CI: 1.66-2.58) Dose relationship seemed curvi-linear No gender differences No major differences between geographic areas | Dose dependent increase in risk of liver cancer with increasing alcohol intake. Significant in the group of heavy drinkers |
| Chuang et al., 2015 (16) | 27 cohort studies: 25 from Asia 1 from Europe 1 from North America 63 case-control: 13 from Europe 9 from North America 40 from Asia 1 from Africa | Cohort studies: 5,823,122 participants 12,972 cases Case-control studies: 54,585 cases 34,886 controls | 1 drink = 12½ g alcohol Ever drinkers | Never or low-frequency drinkers | Liver cancer | Ever drinkers: RR=1.29 (95% CI: 1.16-1.42) Former drinkers: RR=2.06, 95% (CI 1.31-2.81) 12g/day: RR=1.08 (95% CI: 1.04-1.11) 25 g/day: RR=1.19 (95% CI: 1.12-1.27) 50 g/day: RR=1.54 (95% CI: 1.36-1.74) 75 g/day: RR=2.14 (95% CI: 1.74-2.62) 100 g/day: RR=3.21 (95% CI: 2.34-4.40) 125 g/day: RR 5.20 (95% CI: 3.25-8.29) Synergy between alcohol and hepatitis B and C, and diabetes For a given alcohol intake women seem to have higher RR than men Estimates relatively stable across gender, study design, region, case number and publication year. Full adjusted estimates for hepatitis, -C, and smoking yielded stronger point estimates. Curvi-linear dose-response association. | There is a moderate association between alcohol consumption and liver cancer risk. Overall, one drink per day may be associated with a 1.1-fold increase in liver cancer risk. In addition, women had higher liver cancer risk than men at the same level of alcohol consumption. People without hepatitis infections had statistically significant higher liver cancer risk if they drank more than three drinks per day. |

Oral and pharyngeal cancers

| Outcome. Oral, lip, mouth and pharynx | | | | | | | |
|---------------------------------------|---|---|---|-------------------------------------|--|--|---|
| Reference | No. of primary studies Type of study | No. of participants Number of cases/ controls | Exposure definition | Reference category | Outcome | Results | Conclusion |
| Choi et al., 2018 (1) | 5 cohort studies, which involved oral and pharyngeal cancer published before April 2016. | - | One drink corresponds to 12.5 g of alcohol 5-15 g/day of drinking was included in the light drinking category >15-30 g/day of drinking was included in the moderate drinking category | Non-drinking or occasional drinking | Oral and pharyngeal cancers | Women Very light drinking (≤ 0.5 drink/day): NA Light drinking (≤ 1 drink/day): RR=0.95 (95% CI: 0.75-1.19), $I^2 = 77.6$ Moderate drinking (1-2 drinks/day): RR=1.18 (95% CI: 1.05-1.33), $I^2 = 0.0$ Men Very light drinking (≤ 0.5 drink/day): NA Light drinking (≤ 1 drink/day): RR=0.89 (95% CI: 0.79-1.00), $I^2 = NA$ Moderate drinking (1-2 drinks/day): RR=1.04 (95% CI: 0.93-1.17), $I^2 = 0.0$ | Choi et al., 2018 conclude that very light, light and moderate drinking are not associated with oral and pharyngeal cancer. |
| Griswold et al., 2018 (2, 3) | Lip and oral cavity cancer: 26 studies Pharyngeal and nasopharyngeal cancer: 19 studies Studies published up to December 2016 | - | Standard drink defined as 10 g pure ethyl alcohol. | Abstainers | Lip and oral cavity cancer Pharyngeal and nasopharyngeal cancer | Lip and oral cavity: The relative risk curve showed a statistical significantly increased risk of lip and oral cavity cancer with an alcohol intake at ≥ 11 g ethanol/day. Estimates from relative risk curve for lip and oral cavity cancer 12 g/day: RR=1.30 (95% CI: 1.04- 1.58) 24 g/day: RR=1.74 (95% CI: 1.33- 2.20) 36 g/day: RR=2.31 (95% CI: 1.74- 2.97) 48 g/day: RR=2.99 (95% CI: 2.26- 3.94) 60 g/day: RR=3.77 (95% CI: 2.84- 4.90) Pharyngeal and nasopharyngeal cancer: The relative risk curve showed a statistical significantly increased risk of pharyngeal and nasopharyngeal cancer with an alcohol intake at ≥ 1 g ethanol/day. | |

| | | | | | | | |
|---------------------------|--|--|---|-------------------------------------|---------------------------------|---|---|
| | | | | | | Estimates from relative risk curve for pharyngeal and nasopharyngeal cancer: 12 g/day: RR=1.47 (95% CI: 1.23- 1.74) 24 g/day: RR=1.94 (95% CI: 1.47- 2.48) 36 g/day: RR=2.52 (95% CI: 1.78- 3.37) 48 g/day: RR=3.20 (95% CI: 2.19- 4.39) 60 g/day: RR=3.97 (95% CI: 2.71- 5.54) | |
| Bagnardi et al., 2015 (4) | 52 studies, which involved oral cavity and pharynx cancer. 5 cohort studies and 47 case control. N = 18 from Europe, n = 15 from North America, n = 12 from Asia, n = 7 from Other/mixed | Cases in drinking category: n =13,895. Cases in reference category: n = 4,942 | 1 drink = 12½ g alcohol Light drinking: ≤12½ g alcohol Moderate drinking: ≤ 50 g alcohol Heavy drinking: >50 g alcohol | Non-drinkers or occasional drinkers | Oral and pharyngeal cancer | Pooled RR estimates for alcohol consumptions compared with reference group: Light drinking: RR=1.13 (95% CI: 1.00-1.26), I ² = 26 Moderate drinking: RR=1.83 (95% CI: 1.62-2.07), I ² = 72 Heavy drinking: RR=5.13 (95% CI: 4.31-6.10), I ² = 77 For Case-control and cohort Case-control Light: RR=1.22 (95% CI: 1.10-1.35), I ² = 0 Moderate: RR=1.91 (95% CI: 1.69-2.16), I ² = 70 Heavy: RR=5.34 (95% CI: 4.46-6.39), I ² = 77 Cohort Light: RR=0.86 (95% CI: 0.60-1.23), I ² = 68 Moderate: RR=1.25 (95% CI: 1.02-1.53), I ² = 16 Heavy: RR=3.13 (95% CI: 1.59-6.19), I ² = 69 For European pooled RR Light: RR=0.95 (95% CI: 0.80-1.12), I ² = 0 Moderate: RR=1.51 (95% CI: 1.22-1.89), I ² = 67 Heavy: RR=5.41 (95% CI: 3.79-7.72), I ² = 81 For men and women: Men Light: RR=1.20 (95% CI: 1.06-1.35), I ² = 0 Moderate: RR=2.01 (95% CI: 1.69-2.40), I ² = 73 Heavy: RR=5.33 (95% CI: 4.28-6.63), I ² = 71 Women Light: RR=1.00 (95% CI: 0.78-1.27), I ² = 51 Moderate: RR=1.67 (95% CI: 1.25-2.22), I ² = 52 Heavy: RR=5.70 (95% CI: 3.75-8.66), I ² = 0 | Bagnardi et al., 2015 conclude that moderate and heavy consumption of alcohol are associated with an increased risk of oral cavity and pharyngeal cancer. |
| Bagnardi et al., 2013 (6) | 222 studies published before December 2010 of which 23 | Cases in reference category: n = 2,783. | Light drinking: ≤12.5 g ethanol/day or ≤1 drink/day | Non-drinkers or occasional drinkers | Oral cavity and pharynx cancers | Light drinking: RR=1.17 (95% CI: 1.06-1.29), p = 0.0024. Pooled risk for gender | Bagnardi et al., 2013 concludes that light alcohol consumptions are |

| | | | | | | | |
|--------------------------|--|---|--|-------------------------------------|-----------------------------|---|--|
| | involved oral cavity and pharynx cancer. | Cases in light drinking category: n = 2,036 | | | | <p>P value for homogeneity = 0.312 Men: RR=1.20 (95% CI: 1.06-1.36) Women: RR=1.09 (95% CI: 0.89-1.34)</p> <p>Pooled risk for study design: P value for homogeneity = 0.312 Cohort: RR=1.01 (95% CI: 0.70-1.45), Case-control: RR=1.22 (95% CI: 1.11-1.35)</p> <p>Pooled risk for geographical area: P value for homogeneity = 0.395 Europe: RR=1.44 (95% CI: 0.87-2.37).</p> | associated with an increased risk of oral cavity and pharyngeal cancers. |
| Turati et al., 2013 (17) | 49 studies published before September 2010 | 18,387 cases of oral and pharyngeal cancer | 1 drink = 12.5 g, 1 ml of ethanol = 0.8 mg, 1 ounce = 28.35 g of ethanol | Non-drinkers or occasional drinkers | Oral and pharyngeal cancers | <p>Moderate drinking: 1-2 drinks/day Pooled RR=1.36 (95% CI: 1.20-1.54)</p> <p><u>Study design</u> Case-control: RR=1.44 (95% CI: 1.30-1.60) Cohort studies: RR=0.90 (95% CI: 0.80-1.00)</p> <p><u>Gender</u> Men: RR=1.28 (95% CI: 1.08-1.51) Women: RR=1.17 (95% CI: 0.92-1.49)</p> <p>Heavy drinking ≥4 drinks/day Pooled RR=5.40 (95% CI: 4.49-6.50)</p> <p><u>Study design</u> Case-control RR=5.51 (95% CI: 4.54-6.69) Cohort studies RR=4.25 (95% CI: 3.03-5.96)</p> <p>Dose-response analysis <u>Men</u> 12 g: RR=1.35 (95% CI: 1.25-1.45) 25 g: RR=1.84 (95% CI: 1.60-2.12) 50 g: RR=3.23 (95% CI: 2.53-4.12) 75 g: RR=5.39 (95% CI: 3.93-7.39) 100 g: RR=8.55 (95% CI: 5.87-12.45)</p> <p><u>Women</u> 12 g: RR=1.09 (95% CI: 1.05-1.13)</p> | Turati et al., 2013 conclude that moderate and heavy alcohol intake are associated with oral and pharyngeal cancers. The meta-analysis showed a dose-response association for men and women (for women data could only be shown up 50 g) |

| | | | | | | | |
|-----------------------------|--|---|--|-------------------------------------|-----------------------------|--|--|
| | | | | | | 25 g: RR=1.40 (95% CI: 1.25-1.58) 50 g: RR=3.31 (95% CI: 2.65-4.15) | |
| Tramacere et al., 2010 (18) | 45 studies published before September 2009 43 case-control studies and 2 cohort studies | 17,085 cases of oral- and pharyngeal cancer | 1 drink = 12.5 g, 1 ml of ethanol = 0.8 mg, 1 ounce = 28.35 g of ethanol | Non-drinkers or occasional drinkers | Oral and pharyngeal cancers | <p>The summary RR Light drinking (≤ 1 drink/day): RR=1.21 (95% CI: 1.10-1.33), p for heterogeneity = 0.71.</p> <p>For heavy drinking (≥ 4 drinks/day): RR=5.24 (95% CI: 4.36-6.30), p for heterogeneity <0.01.</p> <p>Dose-response analysis Pooled RR estimates: 10 g ethanol/day: RR=1.29 (95% CI: 1.25-1.32) 25 g ethanol/day: RR=1.85 (95% CI: 1.74-19.6) 50 g ethanol/day: RR=3.24 (95% CI: 2.89-3.64) 75 g ethanol/day: RR=5.42 (95% CI: 4.58-6.40) 100 g ethanol/day: RR=8.61 (95% CI: 6.91-10.73) 125 g ethanol/day: RR=13.02 (95% CI: 9.87-17.18)</p> | Tramacere et al. conclude that even low doses of alcohol are associated with increased risk of oral and pharyngeal cancer. |
| Turati et al., 2010 (19) | 45 studies published before September 2009 43 case-control studies and 2 cohort studies | 17,085 cases of oral- and pharyngeal cancer | 1 drink = 12.5 g, 1 ml of ethanol = 0.8 mg, 1 ounce = 28.35 g of ethanol | Non-drinkers or occasional drinkers | Oral and pharyngeal cancers | <p>Light drinking (≤ 1 drink/day): Oral cavity: Pooled RR=1.17 (95% CI: 1.01-1.35), p for heterogeneity = 0.620. Pharyngeal: Pooled RR=1.23 (95% CI: 0.87-1.73), p for heterogeneity = 0.001</p> <p>Heavy drinking (≥ 4 drinks/day): <u>Oral cavity cancer</u> Pooled RR=4.64 (95% CI: 3.78-5.70), p for heterogeneity = 0.620. <u>Pharyngeal</u> Pooled RR=6.62 (95% CI: 4.72-9.29), p for heterogeneity <0.001</p> <p>Dose-response analysis <u>Oral cavity cancer:</u> 10 g ethanol/day: RR=1.28 (95% CI: 1.23-1.32) 25 g ethanol/day: RR=1.80 (95% CI: 1.66-1.95) 50 g ethanol/day: RR=3.00 (95% CI: 2.75-3.49) 75 g ethanol/day: RR=4.64 (95% CI: 3.72-5.75) 100 g ethanol/day: RR=6.65 (95% CI: 5.07-8.72)</p> | Turati et al., 2010 conclude that light alcohol drinking is associated with oral cavity and pharyngeal cancer. They also conclude that heavy drinking is associated with oral cavity and pharyngeal cancer. The meta-analysis showed a dose-repose association for both oral cavity and pharyngeal cancer. |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | <u>Pharyngeal cancer:</u> 10 g ethanol/day: RR=1.32 (95% CI: 1.23-1.42) 25 g ethanol/day: RR=1.99 (95% CI: 1.69-2.34) 50 g ethanol/day: RR=3.76 (95% CI: 2.80-5.04) 75 g ethanol/day: RR=6.76 (95% CI: 4.55-10.05) 100 g ethanol/day: RR=11.58 (95% CI: 7.16-18.72) | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

Pancreatic cancer

Outcome: Pancreatic cancer

| Reference | No. of primary studies Type of study | No. of participants Number of cases/ controls | Exposure definition | Reference category | Outcome | Results | Conclusion |
|-----------------------|--|---|--|-------------------------------------|-------------------|--|--|
| Choi et al., 2018 (1) | 5 cohort studies Systematic review Meta-analysis | 430,618 participants No. of cases not stated | 1 drink = 12½ g alcohol Very light: ≤ ½ drink/day Light drinking: ≤ 1 drink/day Moderate drinking: 1-2 drinks/day | Non-drinking or occasional drinking | Pancreatic cancer | Very light drinking: RR=1.06 (95% CI: 0.87-1.30) Light drinking: RR=1.02 (95% CI: 0.83-1.26) Moderate drinking: RR=1.03 (95% CI: 0.86-1.23) No difference between men and women No effect of light and moderate drinking on pancreatic cancer mortality | Light and moderate drinking has no effect on risk of developing pancreatic cancer. |

| | | | | | | | |
|------------------------------------|--|--|--|--|----------------------|---|---|
| Korc et al., 2017 (20) | 2 studies included from USA Systematic review | 1,480,883 participants 7,847 cases of pancreatic cancer | Never drinking Light drinking: < 1 drink/day Heavy drinking: 3 drinks/day or more One drink defined as 12.96 – 13.93 g alcohol varying with type of alcohol | Never drinkers | Pancreatic cancer | Heavy drinker versus never drinkers: RR=1.29 (95% CI: 1.20-1.38) Light drinkers versus never drinkers: RR=0.96 (95% CI: 0.75-1.22) Heavy drinkers versus light drinkers: RR=1.36 (95% CI: 1.02-1.80) | Increased risk of pancreatic cancer among heavy drinkers. |
| Lu et al., 2017 2017 (21) | 32 studies: 21 from North America 8 from Europe 1 from Japan 2 from mixed countries 13 studies had information on alcohol intake Systematic review and meta-analysis | 1,037,740 participants 10,191 cases of pancreatic cancer (13 studies) | Not precisely defined Lowest drinking group compared to highest drinking group | Lowest drinking group or non- drinkers | Pancreatic cancer | Highest versus lowest drinking group: OR = 1.28 (95% CI: 1.10-1.48) P = 0.002 Light-moderate drinking versus non-drinking: OR = 0.90 (95% CI: 0.83-0.98) P=0.02 | Increased risk of pancreatic cancer in highest drinking categories. Reduced risk in light and moderate drinkers. |

| | | | | | | | |
|---------------------------|--|--|---|---------------------------------------|-------------------|---|--|
| Wang et al., 2016 (22) | 19 studies (21 cohorts) 11 from North America 1 from Australia 7 from Europe 2 from Japan | 4,211,129 participants/ 11,846 incident cases | All measurements converted to g alcohol Light: 0- <12 g Moderate: 12-<24g Heavy: ≥24 g | No alcohol or lowest alcohol category | Pancreatic cancer | <p>Alcohol versus no alcohol: Low: RR=0.97 (95% CI: 0.89-1.05; NS) Moderate: RR=0.98 (95% CI: 0.93-1.03; NS) Heavy: RR=1.15 (95% CI: 1.06-1.25; P=0.001) Any alcohol: RR=1.02 (95% CI: 0.95-1.08; NS)</p> <p>Gender: Significant association between heavy alcohol intake in men: RR=1.18 (95% CI: 1.00-1.39; P=0.045) No association in women</p> <p>No evidence for a non-linear association Tendency towards dose-dependency above 15 g alcohol/day</p> <p>High alcohol associated with increased risk in studies with follow up of 10 years or more in both men and women</p> | High alcohol intake (15 g alcohol per day or more) is associated with an increased risk of pancreatic cancer |
| Bagnardi et al., 2015 (4) | 39 studies in total 18 Cohort studies; 21 Case-control studies + Nested case-control studies 11 from Europe 16 from North America 9 from Asia 3 from mixed countries | 14,935 cases in drinking groups and 12,391 cases in reference category | 1 drink = 12½ g alcohol Light drinking: ≤12½ g alcohol Moderate drinking: ≤ 50 g alcohol Heavy drinking: >50 g alcohol | Non-drinkers or occasional drinkers | Pancreatic cancer | <p>Light drinkers: RR=0.95 (95% CI: 0.89-1.01) Moderate drinkers: RR=1.03 (95% CI: 0.97-1.09) Heavy drinkers: RR=1.19 (95% CI: 1.11-1.28)</p> <p>Dose relationship seemed linear</p> <p>No gender differences</p> <p>No major differences between geographic areas</p> | Heavy drinking is associated with a slightly increased risk of pancreatic cancer. |

| | | | | | | | |
|------------------------------------|---|---|--|--|--------------------------|--|---|
| <p>Tramacere et al., 2010 (23)</p> | <p>21 case control studies: 10 from North America 6 from Europe 4 from Asia 1 from Australia</p> <p>11 cohort studies: 5 from North America 4 from Europe 1 from Asia 1 from mixed countries</p> <p>Systematic review Meta-analysis</p> | <p>Case-control studies: 4,865 cases/36,754 controls</p> <p>Cohort studies: 8,820,440 participants 8,863 cases of pancreatic cancer</p> | <p>1 drink = 12½ g alcohol</p> <p>Moderate alcohol intake: < 3 drinks/day</p> <p>Heavy alcohol intake: ≥ 3 drinks/day</p> <p>For men only: Also ≥ 5 drinks/day ≥ 7 drinks/day</p> | <p>Non drinker + occasional drinker (< 0.5 drink/day)</p> | <p>Pancreatic cancer</p> | <p>Moderate alcohol intake: Case-control studies: RR=0.90 (95% CI: 0.80-1.01); NS</p> <p>Cohort studies: RR=0.91 (95% CI: 0.86-0.95); NS</p> <p>All Studies: RR=0.92 (95% CI: 0.86-0.97)</p> <p>Heavy alcohol intake: Case-control studies: RR=1.12 (95% CI: 0.97-1.29); NS</p> <p>Cohort studies RR=1.30 (95% CI: 1.16-1.47); NS</p> <p>All Studies: RR=1.22 (95% CI: 1.12-1.34)</p> <p>Similar estimates in men and women</p> <p>No differences between geographic strata</p> <p>Best fit model was non-linear</p> | <p>Approximately 20% increase in risk of pancreatic cancer in individuals with an alcohol intake of 3 or more drinks / day</p> <p>Alcohol is responsible for 2-5% of all pancreatic cancers in a population with a prevalence of heavy drinkers of 10 – 15%</p> |
|------------------------------------|---|---|--|--|--------------------------|--|---|

Cardiovascular diseases

Atrial fibrillation

| Outcome: Atrial fibrillation | | | | | | | |
|------------------------------|---|---|---|---|---------------------------------|--|--|
| Reference | No. of primary studies Type of study | No. of participants Number of cases/ controls | Exposure definition | Reference category | Outcome | Results | Conclusion |
| Griswold et al, 2018 (2, 3) | 9 studies published up to December 2016 | | g/day | Abstainers | Atrial fibrillation and flutter | <p>A statistically significant increased risk of atrial fibrillation and flutter is observed at an alcohol intake at 1 g/day and above</p> <p>Estimates from relative risk curve for atrial fibrillation and flutter</p> <p>12 g/day: RR=1.07 (95% CI: 1.03- 1.10) 24 g/day: RR=1.13 (95% CI: 1.07- 1.20) 36 g/day: RR=1.21 (95% CI: 1.11- 1.32) 48 g/day: RR=1.31 (95% CI: 1.18- 1.45) 60 g/day: RR=1.41 (95% CI: 1.24- 1.59)</p> | |
| Gallagher et al., 2017 (24) | 9 studies published before February 2016 Prospective studies | 249,496 participants | Standard drink definition ranged from 10-12 g of ethanol. | <p>Fives studies: no alcohol</p> <p>Four using: Low alcohol <1 standard drink/wk</p> | Atrial fibrillation (AF) | <p>High alcohol intake (≥3 drinks/day): Both sexes: Analysis excluding studies with highest alcohol intake less than three standard drinks: HR = 1.40 (95% CI: 1.19-1.64)</p> <p>Women: HR = 1.29 (95% CI: 1.01-1.65). Heterogeneity I² = 0 %, p = 0.45.</p> <p>Men: HR = 1.68 (95% CI: 1.18-2.41). Heterogeneity I² = 53 %, p = 0.12.</p> <p>Moderate alcohol intake (1-2 standard drinks): Both sexes: HR = 1.11 (95% CI: 1.05-1.18) Heterogeneity: I² = 0 %, p = 0.66. Women: HR = 1.03 (95% CI: 0.86-1.25) Heterogeneity: I² = 0 %, p = 0.86. Men: HR = 1.26 (95% CI: 1.04-1.54) Heterogeneity: I² = 0 %, p = 0.61.</p> <p>Low alcohol intake (up to 6-7 standard drinks per week): Including only studies reporting low intake of up to 6-7 standard drinks per week Both sexes: HR=0.95 (95% CI: 0.85-1.06). Heterogeneity: I² = 0 %, p = 0.83.</p> | <p>Gallagher et al., 2017 conclude that low levels of alcohol consumptions were not associated with the development of AF.</p> <p>Moderate alcohol consumption was associated with increased risk of AF in men, but not in women.</p> <p>High alcohol intake was associated with an increased risk for AF in both genders.</p> |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|--|--|--|---|---|--|--|
| Larsson et al., 2014 (25) | 7 studies published before January 2014 Prospective studies | 12,554 cases of AF | Alcohol consumption measured as alcoholic drinks per day, assuming that 1 drink contains 12 g of alcohol | Varying, including none, < 1 drink/week, 1.1 g/day and 4.1 g/day | Atrial fibrillation (AF) | Linear dose-response meta-analysis Relative risk per 1 drink/day increment in alcohol consumption: RR=1.08 (95% CI: 1.06, 1.10). Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $p = 0.93$ | The study indicate that alcohol consumption is associated with increased risk of AF, even at moderate levels of alcohol intake. |
| Kodama et al., 2011 (26) | 14 studies published before December 2009 (7 conducted in Europe and 7 in North America). Nine of these 14 studies were eligible for analysis of the dose-response relationship between alcohol intake and AF risk. | 126,051 participants and 6,341 cases of AF included in analysis of the dose-response relationship. | Alcohol consumption was converted into grams per day. A drink was considered equivalent to 12 g ethanol. | Varying, including no drinking, < 1 drink/week 1.1 g/day, 4.1 g/day and <1 drink/day. | Atrial fibrillation (AF) and atrial flutter | Dose-response curve for relationship between alcohol intake and AF risk: Incremental increase in RR of AF per 10 g alcohol consumption per day: OR/RR= 1.08 (95% CI: 1.05-1.10) | The study authors conclude that high alcohol intake was associated with an increased risk of AF. The results suggest that no rather than moderate alcohol consumption is the most favorable with regards to reducing the risk of AF. |
| Samokhvalov et al., 2010 (27) | 6 studies published before April 2009 1 case-control and 5 cohort studies | 4,767 cases and 63,124 controls | Alcohol consumption was converted into grams per day. A drink was considered equivalent to 12 g ethanol. | Non-drinkers | Atrial fibrillation (AF) | Overall pooled relative risk per drink per day: RR=1.08 (95% CI: 1.04, 1.12) Categorical analyses: Women: >0–2 drinks/day: RR=0.99 (95% CI: 0.91-1.07) >2–3 drinks/day: RR=1.17 (95% CI: 1.01-1.36) >3–4 drinks/day: RR=1.17 (95% CI: 0.84-1.65) More than 4 drinks/day: RR=2.18 (95% CI: 1.38-3.43) Men: >0–2 drinks/day: RR=1.02 (95% CI: 0.90-1.16) >2–3 drinks/day: RR=1.09 (95% CI: 0.94-1.26) >3–4 drinks/day: RR=1.25 (95% CI: 1.01-1.55) More than 4 drinks/day: RR=1.53 (95% CI: 1.23-1.91) | Alcohol consumption is associated with onset of AF in a monotonic dose-response relationship. The association between light alcohol drinking and AF is unclear. |

Hemorrhagic stroke

| Outcome = Hemorrhagic stroke | | | | | | | |
|------------------------------|---|--|---|--|---|---|--|
| Reference | No. of primary studies Type of study | No. of participants Number of cases/ controls | Exposure definition | Reference category | Outcome | Results | Conclusion |
| Griswold et al, 2018 (2, 3) | n = 21 Published up to December 2016 | - | g/day | Abstainers | Haemorrhagic stroke | <p>Women: Estimates from relative risk curve for hemorrhagic stroke 12 g/day: RR=1.03 (95% CI: 0.90- 1.18) 24 g/day: RR=1.11 (95% CI: 0.86- 1.39) 36 g/day: RR=1.33 (95% CI: 1.02- 1.71) 48 g/day: RR=1.61 (95% CI: 1.22- 2.07) 60 g/day: RR=1.96 (95% CI: 1.47- 2.53)</p> <p>There was a significantly increased relative risk of haemorrhagic stroke at an alcohol intake of ≥ 36/g day.</p> <p>Men: Estimates from relative risk curve for hemorrhagic stroke 12 g/day: RR=1.07 (95% CI: 0.94- 1.21) 24 g/day: RR=1.16 (95% CI: 0.95- 1.42) 36 g/day: RR=1.31 (95% CI: 1.06- 1.60) 48 g/day: RR=1.46 (95% CI: 1.17- 1.78) 60 g/day: RR=1.70 (95% CI: 1.35- 2.13)</p> <p>There was a significantly increased relative risk of haemorrhagic stroke at an alcohol intake of ≥ 30/g day.</p> | |
| Larsson et al., 2016 (28) | 27 prospective studies (29 publications) published from 1986 to 2016. 10 from Europe (four from Sweden, two in Finland and one each in Denmark, Norway, the Netherlands, and | n/a 19,302 ischemic stroke cases, 2359 intracerebral hemorrhage and 1164 subarachnoid hemorrhage. | drinks/day 1 drink=12 g. Exposure categories: Light (< 1 drink/day), Moderate (1–2 drinks/day), High (> 2–4 | The comparison group was the reference group in each study (i.e., non-drinkers, never drinkers, or occasional drinkers). | Intercerebral hemorrhage or subarachnoid hemorrhage | <p>Intracerebral hemorrhage: >1 drink/day: RR=0.92 (95% CI: 0.77-1.10, $I^2=30.3\%$) 1-2 drinks/day: RR=0.99 (95% CI: 0.82-1.18, $I^2=0\%$) 2-4 drinks/day: RR=1.25 (95% CI: 0.93-1.67, $I^2=48.2\%$) >4 drinks/day: RR=1.67 (95% CI: 1.25-2.23, $I^2=57.3\%$)</p> <p><u>Subanalysis:</u> Men: ≤ 2 drinks/day: RR=0.98 (95% CI: 0.78-1.24, $I^2 = 26.4\%$)</p> | Results from meta-analysis by Larsson et al., (2016), show that, there was no association between light to moderate intake and either intracerebral and subarachnoid stroke, but a tendency towards a risk in high intake, and a significantly increased risk with heavy alcohol intake. In a subgroup analysis the study found that there was a stronger association between |

| | | | | | | | |
|----------------------|--|-------------|--|--------------|-------------------------|---|--|
| | Germany), 9 in the United States, and 8 in Asia. | | drinks/day), and Heavy (> 4 drinks/day). | | | <p>> 2 drinks/day: RR=1.35 (95% CI: 1.06-1.72, I² = 59.4%)</p> <p>Women: ≤ 2 drinks/day: RR=0.95 (95% CI: 0.76-1.19, I² = 0%) > 2 drinks/day: RR=2.23 (95% CI: 1.47-3.38, I² = 0%)</p> <p>Subarachnoid hemorrhage:</p> <p>>1 drink/day: RR=1.21 (95% CI: 0.96-1.52, I²=18.9%) 1-2 drinks/day: RR=1.11 (95% CI: 0.80-1.53, I²=0%) 2-4 drinks/day: RR=1.39 (95% CI: 0.94-2.07, I²=41.5%) >4 drinks/day: RR=1.82 (95% CI: 1.18-2.82, I²=39.1%)</p> <p><i>There was low to moderate heterogeneity among study specific results for hemorrhagic stroke subtypes.</i></p> <p><u>Subanalysis:</u> Men: ≤ 2 drinks/day: RR=1.06 (95% CI: 0.69-1.60, I² = 29.9 %) > 2 drinks/day: RR=1.48 (95% CI: 0.96-2.28, I² = 51 %)</p> <p>Women: ≤ 2 drinks/day: RR=1.38 (95% CI: 1.04-1.85, I² = 0 %) > 2 drinks/day: RR=1.90 (95% CI: 1.16-3.13, I² = 0 %)</p> | high-to-heavy alcohol intake and all stroke types in women than in men, though the differences, were not statistically significant (P for difference > 0.10). |
| Yao et al, 2016 (29) | 7 studies included in dose-response analysis. USA: n = 4 Japan: n = 2 UK: n = 1 | n = 292.323 | g/day | non-drinkers | Subarachnoid hemorrhage | <p>Linear increase p=0.013 with increasing alcohol consumption for alcohol consumers vs. non-drinkers. Risk increased by 12.1% per 10 g/day increase in alcohol intake.</p> | A dose-response analysis by Yao et al., 2016 found a linear association between alcohol intake and subarachnoid hemorrhage, with an increased risk of 12.1% for every increase of 10 g/day compared to non-drinkers. |

| | | | | | | | |
|-------------------------|---|-----------|---|---------------------|---|--|---|
| Zhang et al, 2014 (30) | 27 prospective cohort studies published between 1986 and 2012 (11 from USA, 9 from Europe, 4 from Japan and 3 from China) | 1,425,513 | g/day Low: <15g/day Moderate: 15-30 g/day Heavy: >30 g/day | No alcohol intake | Haemorrhagic stroke | <p>Categorical analysis <15g/day: RR= 0.96 (95% CI: 0.74, 1.24) 15-30g/day: RR=1.21 (95% CI: 0.85, 1.73) >30 g/day: RR=1.29 (95% CI: 0.98, 1.71)</p> <p>Dose response: Non-linear Low-moderate intake: No significant effect on risk of haemorrhagic stroke. >45g/day associated with an increased risk haemorrhagic stroke.</p> | In a categorical meta-analysis by Zhang et al., 2014 there was found no significant association between low, moderate or heavy alcohol intake and hemorrhagic stroke. Furthermore, a dose-response analysis found a nonlinear association between alcohol and hemorrhagic stroke, with no significant association between alcohol intake <45 g/day and hemorrhagic stroke. Above 45g/day the risk was significantly increased. |
| Patra et al., 2010 (31) | 26 studies (17 cohort, 6 case-control). 20 identified ischemic stroke, 16 identified haemorrhagic stroke. | n/a | g/day | Lifetime abstinence | Haemorrhagic stroke, either morbidity or mortality. | <p>Haemorrhagic stroke:</p> <p><u>Mortality:</u> Men: Overall risk: RR=1.11 (95% CI: 1.06-1.15) 96 g/day: RR=1.94 (95% CI: 1.56-2.40)</p> <p>Women: Overall risk: 1.21 (95% CI: 1.07-1.38) 96 g/day: RR=4.50 (95% CI: 2.47-8.20)</p> <p>Morbidity: Overall positive association between alcohol intake and haemorrhagic stroke morbidity.</p> <p>Men: Overall risk: RR=1.12 (95% CI: 1.06-1.19) 10 drink/day: RR=2.52 (95% CI: 0.74- 3.64)</p> <p>Women: Overall risk: RR=1.14 (95% CI: 1.03-1.27) J-shaped for association, protective up to 36 g/day. Nadir at approx. 12 g/day 1 drink/day: RR=0.69 (95% CI: 0.54-0.89)</p> | <p>Patra et al, found an overall positive association between alcohol intake and haemorrhagic stroke. Dose-response analysis showed that a heavy alcohol intake of 96 g/day was associated with a double (RR=1.94 (95% CI: 1.56-2.40)) and a quadruple (4.50 (95% CI: 2.47-8.20)) risk of haemorrhagic stroke mortality for men and women, respectively.</p> <p>In relation to morbidity, an upward association was found amongst men, whereas there was a j-shaped association among women, with a protective effect of up to 36 g / day and the greatest risk reduction at 12 g / day (95% CI: 0.69 (95% CI: 0.54-0.89)).</p> |

Hypertension

Outcome: Hypertension

| Reference | No. of primary studies Type of study | No. of participants Number of cases/ controls | Exposure definition | Reference category | Outcome | Results | Conclusion |
|------------------------------|---|--|---|--------------------|----------------------------|--|---|
| Griswold et al., 2018 (2, 3) | 13 studies published up to December 2016 | - | Standard drink defined as 10 g pure ethyl alcohol. | Abstainers | Hypertensive heart disease | <p>Estimates from relative risk curve for hypertensive heart disease:</p> <p>12 g/day: RR=1.05 (95% CI: 0.88- 1.23) 24 g/day: RR=1.31 (95% CI: 1.06- 1.61) 36 g/day: RR=1.48 (95% CI: 1.15- 1.86) 48 g/day: RR=1.61 (95% CI: 1.19- 2.12) 60 g/day: RR=1.70 (95% CI: 1.30- 2.18)</p> <p>Alcohol intake of ≥ 20 g/day was associated with a statistically significant increased risk of hypertensive heart disease.</p> | |
| Roerecke et al., 2018 (32) | 20 prospective studies published between 1989 and April 2017. United States: 9 Japan: 4 China: 2 Germany: 1 South Korea: 1 Finland: 1 Turkey: 1 Thailand: 1 | 361,254 participants (125,907 men and 235,347 women). 90,160 incident cases (32,426 men and 57,734 women) | Pure alcohol in g/day Reporting results in standard drinks (1 drink=12g) | Abstainers | Hypertension | <p>Men: Any alcohol consumption increased the risk of hypertension. 1-2 drinks/day: RR=1.19 (95%CI, 1.08-1.31) 3-4 drinks/day: RR=1.51 (95%CI, 1.30-1.74) 5+ drinks/day: RR=1.68 (95%CI, 1.31-2.14)</p> <p>Women: 1 or 2 drinks/day: RR=0.95 (95% CI: 0.89-1.02) 3+ drinks/day: RR=1.46 (95% CI: 1.22-1.76)</p> <p>(pooled RR for 3+ drinks/day: RR=1.42 (95% CI: 1.22-1.66)).</p> | Roerecke et al., 2018 found that gender modifies the association between an alcohol consumption (1-2 drinks/day) and risk of hypertension, when looking at moderate alcohol intake. In this category men were found to have an increased risk of hypertension when compared to abstainers, whereas women had no increase in risk. For both genders, an alcohol intake of more than 2 drinks/day were associated with an increased risk of hypertension. |

| | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|---|---|----------------------------------|----------------------|--|--|
| <p>Briasoulis et al., 2012 (33)</p> | <p>16 peer reviewed prospective cohort studies published between 1990 and May 2012.</p> <p>USA: n = 10 Japan: n = 5</p> | <p>33,904 men and 193,752 women (227,657 all together).</p> | <p>Grams/day (If quantity was stated in drinks/day, authors converted to g/d).</p> | <p>Non-drinkers (abstainers)</p> | <p>Hyper-tension</p> | <p>Men: <10 g / d: RR=1.03 (95% CI: 0.94-1.13; <i>P</i><.51) 11 to 20 g/d: RR=1.15 (95% CI: 0.99-1.33; <i>P</i>=.06) 21 to 30 g/d: RR=1.07 (95% CI: 0.86-1.34; <i>P</i>=.54) 31 to 40 g / d: RR=1.77 (95% CI: 1.39-2.26; <i>P</i><.001) 41 to 50 g/d: RR=1.17 (95% CI: 0.84-1.65; <i>P</i>=.34) >50 g / d: RR=1.61 (95% CI: 1.31-1.87; <i>P</i><.001)</p> <p>Women: <10 g / d: RR=0.87 (95% CI: 0.82-0.92; <i>P</i><.001) 11 to 20 g/d: RR=0.9 (95% CI: 0.87-1.04; <i>P</i>=.17) 21 to 30 g/d: RR=1.16 (95% CI: 0.91-1.46; <i>P</i>=.23) 31 to 40 g / d: RR=1.19 (95% CI: 1.07-1.32; <i>P</i>=.002)</p> | <p>Briasoulis et al., 2012 concludes that heavy alcohol consumption (>20 g/d) increases the risk of developing hypertension, irrespective of sex. Regarding light to moderate alcohol intake they found that the risk differs between women and men, with men having an increased risk of hypertension. Amongst women there might be a J-shaped association, indicating a potential reduction in the risk of hypertension associated with light to moderate alcohol intake. On the contrary the association between alcohol intake and hypertension, amongst men, was more linear up to the dose of 40 g/d, after which the curve appears to flatten out.</p> |
|-------------------------------------|---|---|---|----------------------------------|----------------------|--|--|

Ischaemic heart disease

| Outcome = Ischaemic heart disease | | | | | | | |
|------------------------------------|---|---|--|--------------------|--|---|---|
| Reference | No. of primary studies Type of study | No. of participants Number of cases/controls | Exposure definition | Reference category | Outcome | Results | Conclusion |
| Studies on alcohol quantity | | | | | | | |
| Colpani et al., 2018 (34) | n = 17 cohort studies (concerning alcohol) | n = 880,834 women | g/week Moderate: <98 gr./wk. (8-14 g/day) High: 98-322 gr./wk. | Non-drinkers | Fatal and non-fatal Coronary Heart Disease (CHD) together. | Total sample: Moderate intake (<98 g/wk.): - CHD: RR=0.72 (95% CI: 0.56-0.91) Women of 50+ yrs.: Moderate intake (<98 g/wk.): - CHD: RR=0.67 (95% CI: 0.52-0.86) | Colpani et al., 2018. found that a moderate alcohol consumption of <98g/wk., was associated with a reduced risk of CHD and all-cause mortality among women. |
| Griswold et al., 2018 (2, 3) | 93 studies published up to December 2016 | - | Standard drink defined as 10 g pure ethyl alcohol. | Abstainers | Ischaemic heart disease | Women: Estimates from relative risk curve for ischaemic heart disease 12 g/day: RR=0.82 (95% CI: 0.72-0.94) 24 g/day: RR=0.85 (95% CI: 0.73-0.98) 36 g/day: RR=0.89 (95% CI: 0.75-1.05) 48 g/day: RR=0.93 (95% CI: 0.78-1.13) 60 g/day: RR=1.01 (95% CI: 0.82-1.24) Alcohol intake between 1 g/day and 30 g/day was associated with a statistically significant decreased risk of ischaemic heart disease. Alcohol intake between 92 g/day and 147 g/day was associated with a statistically significant increased risk of ischaemic heart disease. Men: Estimates from relative risk curve for ischemic heart disease 12 g/day: RR=0.86 (95% CI: 0.78-0.96) 24 g/day: RR=0.86 (95% CI: 0.76-0.96) 36 g/day: RR=0.87 (95% CI: 0.76-0.99) 48 g/day: RR=0.91 (95% CI: 0.79-1.04) | |

| | | | | | | | |
|------------------------|--|--|--|-----------------------------------|---------------|---|--|
| | | | | | | 60 g/day: RR=0.99 (95% CI: 0.84-1.15) Alcohol intake between 1 g/day and 38 g/day was associated with a statistically significant decreased risk of ischaemic heart disease. Alcohol intake between 90 g/day and 93 g/day was associated with a statistically significant increased risk of ischaemic heart disease. | |
| Zhao et al., 2017 (35) | n = 45 prospective cohort studies published up to June 30, 2016. | n = 2,913,140 subjects (65,476 deaths) | g/day Low intake: 1.30–24.99 g/d. Medium: 25–44.99 g/d. High: 45–64.99 g/d. Higher: ≥65 g/d. | “nondrinkers” (variously defined) | CHD mortality | <p>Pooled est. (fully adjusted): Low intake: RR= 0.80 (95% CI: 0.69-0.93) Medium: RR= 0.80 (95% CI: 0.69-0.94) High: RR=0.86 (95% CI: 0.73-1.01) Higher: RR= 0.95 (95% CI: 0.79-1.13)</p> <p>By gender (fully adjusted): Men: Low: RR= 0.86 (95% CI: 0.74-0.99) Medium: RR= 0.84 (95% CI: 0.72-0.97) High: RR= 0.89 (95% CI: 0.77-1.04) Higher: RR= 1.03 (95% CI: 0.87-1.22)</p> <p>Women: Low: RR= 0.81 (95% CI: 0.66-0.99) Medium: RR= 0.96 (95% CI: 0.76-1.22) High: RR= 1.03 (95% CI: 0.78-1.36) Higher: RR= 1.08 (95% CI: 0.71-1.65)</p> <p>Control for heart health at intake or by exclusion (fully adjusted): Low: RR=0.87 (95% CI: 0.71-1.06) Medium: RR=0.92 (95% CI: 0.75-1.14) High: RR=0.98 (95% CI: 0.79-1.22) Higher: RR=1.11 (95% CI: 0.86-1.43)</p> | In a fully adjusted meta-analysis by Zhao et al., 2017 it was found that there was a significantly decreased risk of CHD mortality associated with low and medium intake of alcohol in the overall population (RR=0.80) compared to abstainers. Further analysis indicated a gender modification, showing a decreased risk amongst men in groups with low and medium intake compared to abstainers, whereas only the group with a low intake of alcohol showed decreased risk of CHD mortality amongst women compared to abstainers. When stratifying meta-analysis according to control for heart health at baseline, there was not found any significant association in any of the groups of current drinkers compared to abstainers. |

| | | | | | | | |
|-----------------------|--|-------------|---|---|-------------------------------|--|---|
| Zhu et al., 2017 (36) | n = 18 (21) prospective cohort studies published before May 2016. 5 American, 4 Asian, 8 European and 1 containing multiple centres | n = 956,151 | g/day low, medium and high doses of drinking were ≤ 12.5 g/day, 12.5 - 50 g/day and ≥ 50 g/day, respectively | Non-alcohol consumption group (not defined) | Myocardial infarct | <p>Pooled drinking group: RR=0.770 (95% CI: 0.681-0.871, I² = 81.0%, p < 0.001)</p> <p>Low: RR=0.861 (95% CI: 0.786-0.942, I² =35.4%, p <0.069).</p> <p>Medium: RR=0.721 (95% CI: 0.609-0.853, I² = 77.6%, p <0.001).</p> <p>High: RR=0.62 (95% CI: 0.484-0.794, I² = 74.3%, p < 0.001).</p> <p>Dosis-response-analysis (13 studies) Non-linear (p<0.001) and declining. Rapidly declining after 10 g/day Relatively stable 10-35 g/day Decline from > 35 g/day</p> | Results from Zhu et al., 2017 indicates that there is a protective effect of all levels of alcohol, on the risk of myocardial infarction in a cohort of both men and women. These results also emerged in the dose-response analysis showing a declining curve with an intake of alcohol of <10 g/day and > 35 g/day. |
| Yang et al, 2016 (37) | 18 prospective studies published between 1995 - 2010. USA n = 9 Japan n = 5 China n = 2 Spain n = 2 | n = 214,340 | g/day | Dose-respons: Non-drinkers | Coronary artery disease (CAD) | <p>Dose-respons (g/d): 12: RR=0.75 (95% CI: 0.70-0.80) 24: RR=0.70 (95% CI: 0.66-0.75) 36: RR=0.69 (95% CI: 0.64-0.75) 60: RR=0.70 (95% CI: 0.64-0.77) 90: RR=0.74 (95% CI: 0.67-0.83) 135: RR=0.83 (95% CI: 0.67-1.04)</p> | Systematic review and meta-analysis by Yang et al, found a nonlinear association between alcohol intake and risk of coronary artery disease (CAD) (p for non-linearity <0.001). The dose-response-analysis showed an overall risk reduction of up to 31% in the association between moderate alcohol intake (36 g/d) and risk of CAD. |

| | | | | | | | |
|-------------------------|--|-------------|--|-----------------------------|------------------------|--|---|
| Zhang et al., 2015 (38) | n = 19 (<i>alcohol studies</i>) Cohort: n = 15 Case-kontrol: n = 4 US: n = 6 Japan: n = 5 Spain: n = 3 Germany: n = 1 Netherland: n = 1 Denmark: n = 2 (3) China: n = 1 | | g/d moderate alcohol consumption n: (>12.5 g/day to <25 g/day for men, >7.5 g/day to <12.5 g/day for women) | Non-drinking | Coronary heart disease | Moderate alcohol consumption: OR=0.68 (95% CI: 0.59-0.78; I ² =85%, p<0.00001) | Results from Zhang et al, indicate that moderate alcohol consumption is associated approx. 32% decrease in risk of coronary heart disease, compared to non-drinkers. |
| Zheng et al., 2015 (39) | 23 prospective studies (18 cohorts and two nested Case-controls). US: n = 7 Europe: n = 13 Other: n = 3 (Australia and Japan) 9 studies om Coronary disease | n = 489.696 | g/day | Lowest or no alcohol intake | Coronary disease | Men: <15 g/d (low): RR=0.67 (95% CI: 0.47-0.97) 15-30 g/d (moderate): RR=0.68 (95% CI: 0.50-0.93) >30 g/d (high): RR=0.69 (95% CI: 0.49-0.96) Women: <15 g/d (low): RR=0.70 (95% CI: 0.51-0.97) 15-30 g/d (moderate): RR=0.70 (95% CI: 0.52-0.94) >30 g/d (high): RR=0.66 (95% CI: 0.44-0.99) Women compared to men: <15 g/d (low): RRR=1.01 (95% CI: 0.84-1.21) 15-30 g/d (moderate): RRR=0.96 (95% CI: 0.75-1.23) >30 g/d (high): RRR=0.90 (95% CI: 0.66-1.22) | Results from Zheng et al., 2015 show a risk reduction in the association between low-to-heavy alcohol consumption in both men and women, separately. Additionally, though results show a slight risk reduction of coronary disease for moderate and high alcohol intake among women compared to men, the difference is not statistically significant. |

| | | | | | | | |
|----------------------------|--|---------|--|-------------------------------------|---|--|--|
| Roerecke et al, 2014 (40) | Population-studies: n = 11 (lifetime abstainers) n = 14 (current abstainers). Published btw. 1967 and 2013. | n/a | g/d Chronic heavy drinkers (CHD) = >60 g/d | Lifetime or current abstainers | Ischaemic heart disease Incidence (fatal and non-fatal) Morbidity Mortality | <p>CHD vs. Lifetime abstainers (men): Incidence: RR=1.04 (95% CI: 0.83-1.31; I²=54%, p=0.016) Mortality: RR=1.00 (95% CI: 0.74-1.36; I²=64%, p=0.026) Morbidity: RR=1.13 (95% CI: 0.78-1.63; I²=0%, p=0.97)</p> <p>CHD vs. Current abstainers (men): Incidence: RR=0.83 (95% CI: 0.70-0.98; I²=73%, p<0.001) Morbidity: RR=0.85 (95% CI: 0.67-1.08; I²=74%, p<0.001) Mortality: RR=0.78 (95% CI: 0.21-2.90; I²=87%, p=0.006)</p> | Roerecke et al., 2014 found no indication of a reduced risk of either IHD morbidity or mortality among men, when chronic heavy drinkers (>60 g/d) were compared to lifetime abstainers or current abstainers. |
| Roerecke et al., 2012 (41) | 44 observational studies (case-control and cohort) published between 1980 and 2010. | 957,684 | g/d Converted into standard drink (12g /day) in results. *If standard drinks were reported, those were converted in accordance with standard conversion factors. | Lifetime abstainers (main analysis) | Ischaemic heart disease. Either as separate end-points (morbidity or mortality) or combined (morbidity + mortality). In the main analysis they used end-point specific estimates. | <p>Dose-response meta-analysis</p> <p>Men (mortality): J-curve with nadir at 31 g/day, and reversion point at 63 g/day (no statistical evidence for cardioprotective effects). (I²=51%, p<0.001)</p> <p>Men (morbidity): Declining curve with nadir at 69 g/day. (I²=46%, p=0.001)</p> <p>Women (mortality): A steep J-curve with nadir at 11 g/day and a reversion point at approx. 31 g/day (I²=56%, p=0.014)</p> <p>Women (morbidity): A steep J-curve with nadir at 14 g/day, respectively, and a reversion point of approx. 57 g/day (I²=58%, p<0.001)</p> <p>Categorical meta-analysis:</p> <p>Men (mortality): Occasional: RR=0.94 (95% CI: 0.74-1.21; I²=37%, p=0.18) 1 drink/day: RR=0.89 (95% CI: 0.79-1.00; I²=65%, p<0.001)</p> | In a dose-response analysis, Roerecke et al., 2012 found a cardioprotective association between low to moderate alcohol intake and IHS mortality. This association was differed by sex, in relation to nadir and recovery in risk function; in women the lowest IHD mortality risk, was seen with an alcohol intake of 11 g/day, whereas the lowest IHD mortality risk among men, was seen with an alcohol intake of 31 g/day, and reversion points at 31 g/day and 63 g/day, respectively. This gender difference was also evident in the association between alcohol intake and IHS morbidity, where the maximum cardioprotective effect among women was seen with an alcohol intake of 14 g/day and a reversion point |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | <p>2 drinks/day: RR=0.86 (95% CI: 0.73-1.02; I²=72%, p<0.001) 3 drinks/day: RR=0.78 (95% CI: 0.63-0.97; I²=76%, p<0.001)</p> <p>Women (mortality): Occasional: RR= 0.98 (95% CI: 0.74-1.30; I²=58%, p=0.10) 1 drink/day: RR= 0.84 (95% CI: 0.74-0.96; I²=23%, p=0.24) 2 drinks/day: RR= 1.03 (95% CI: 0.84-1.27; I²=3%, p=0.40) 3 drinks/day: RR= 0.89 (95% CI: 0.57-1.40; I²=48%, p=0.1)</p> <p>Men (morbidity): Occasional: RR=0.82 (95% CI: 0.65-1.02; I²=15%, p=0.31) 1 drink/day: RR=0.77 (95% CI: 0.65-0.92; I²=68%, p=0.001) 2 drinks/day: RR=0.75 (95% CI: 0.64-0.88; I²=42%, p=0.084) 3 drinks/day: RR=0.74 (95% CI: 0.53-1.02; I²=65%, p=0.057)</p> <p>Women (morbidity): Occasional: RR=0.91 (95% CI: 0.78-1.07; I²=0%, p=0.49) 1 drink/day: RR=0.54 (95% CI: 0.45-0.65; I²=0%, p=0.95) 2 drinks/day: RR=0.61 (95% CI: 0.38-0.99; I²=70%, p=0.009) 3 drinks/day: RR=0.40 (95% CI: 0.14-1.13; I²=84%, p=0.002)</p> | <p>of 58 g/day, whereas the association among men showed a declining curve with a maximum cardioprotective effect at 69 g/day.</p> <p>Categorical analysis showed a cardioprotective association between 3 drinks/day and IHD mortality amongst men, whereas a similar significant cardioprotective relationship was observed for women, at an intake of 1 drink / day.</p> <p>In regard to morbidity meta-analysis found a significant cardioprotective association between 1-2 drinks/day among men, and 1 drinks/day among women.</p> <p>Amongst occasional drinkers (drinking less than weekly or 0.1-2.49 g/day) meta-analysis showed no significant association with either morbidity or mortality, in neither men, nor women.</p> |
|--|--|--|--|--|---|--|

| | | | | | | | |
|--|--|--|---|--|--|---|--|
| Ronksley et al., 2011 (42) | 84 prospective cohort studies published between 1980 and 2009. | n/a | g/d When a study did not specifically report the grams of alcohol per unit, 12.5 g/drink were used for analysis. | Non-drinkers at baseline, except from in sub analysis. | Ischaemic heart disease (coronary heart disease (CHD)) | <p>Overall active drinkers vs. Lifetime abstainers: Incident: RR=0.73 (95% CI: 0.73-0.88) Mortality: 0.75 (95% CI: 0.66-0.85)</p> <p>Men (active drinkers vs. non-drinkers): Incident: RR=0.71 (95% CI: 0.66-0.77) Mortality: RR=0.77 (95% CI: 0.72-0.82)</p> <p>Women (active drinkers vs. non-drinkers): Incident: RR=0.71 (95% CI: 0.66-0.77) Mortality: RR=0.78 (95% CI: 0.64-0.94)</p> <p>Overall alcohol intake (g/d) vs. non-drinkers: Incident: <2.5 g/d: RR=0.96 (95% CI: 0.86-1.06) 2.5–14.9: RR=0.75 (95% CI: 0.65-0.88) 15–29.9: RR=0.66 (95% CI: 0.59-0.75) 30–60: RR=0.67 (95% CI: 0.56-0.79) >60: RR=0.76 (95% CI: 0.52-1.09)</p> <p>Mortality: <2.5 g/d: RR=0.92 (95% CI: 0.80-1.06) 2.5–14.9: RR=0.79 (95% CI: 0.73-0.86) 15–29.9: RR=0.79 (95% CI: 0.71-0.88) 30–60: RR=0.77 (95% CI: 0.72-0.83) >60: RR=0.75 (95% CI: 0.63-0.89)</p> | The study by Ronksley et al, found that active drinkers had an overall reduced risk of CHD compared to both non-drinkers and lifetime abstainers. The results showed a risk reduction of up35% for light to moderate drinkers. Furthermore, they found no significant differences in the association between alcohol intake and incident between sexes, the same applies to mortality. |
| Studies on frequency (binge drinking) | | | | | | | |
| Roerecke et al., 2014 (43) | Studies published up to August 2014 | | g/day (with/without episodic drinking) | Lifetime abstainers | Ischaemic heart disease (IHD) | <p>Moderate drinkers (<30 g/day) vs. lifetime abstainers: RR=0.64 (95% CI: 0.53-0.71)</p> <p>Engaging in heavy episodic drinking vs. lifetime abstainers: RR=1.12 (95% CI: 0.91-1.37)</p> <p>Heavy episodic drinking vs. regular moderate intake: RR=1.75 (95% CI: 1.36- 2.25)</p> | Roerecke et al., 2014 find that moderate drinkers, engaging in episodic heavy drinking has a higher risk of IHS than moderate drinkers without heavy drinking occasions (RR=1.75 (95% CI: 1.36- 2.25)). |
| Roerecke et al. 2010 (44) | n = 14 (10 cohort studies and 4 case-control | n = 55,677 2,171 incident IHD cases with 3,475 controls. And 1,637 | g/d (with/without episodic drinking) | Non-heavy-drinking episodes | Ischaemic Heart disease (IHD) | Heavy episodic drinking vs. regular moderate intake: RR=1.45 (95% CI: 1.24-1.70; I ² =53.9%, p=0.008) | |

| | | | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|--|--|
| | studies published between 1982 and 2007) | amongst a 50,031 at risk in cohort studies. | Irregular heavy drinking occasions were defined as ≥ 60 g/day at least 12 times per year but no more than 5 days/week or intoxication | | | | |
|--|--|---|--|--|--|--|--|

Ischaemic stroke

Outcome = Ischaemic stroke

| Reference | No. of primary studies Type of study | No. of participants Number of cases/ controls | Exposure definition | Reference category | Outcome | Results | Conclusion |
|-----------------------------|--|---|---------------------|--------------------|------------------|--|------------|
| Griswold et al, 2018 (2, 3) | 24 studies published up to December 2016 | | g/day | Abstainers | Ischaemic stroke | <p>Women Estimates from relative risk curve for ischaemic stroke: 12 g/day: RR=0.82 (95% CI: 0.70- 0.96) 24 g/day: RR=0.85 (95% CI: 0.71- 1.01) 36 g/day: RR=0.98 (95% CI: 0.80- 1.19) 48 g/day: RR=1.15 (95% CI: 0.93- 1.38) 60 g/day: RR=1.30 (95% CI: 1.04- 1.59)</p> <p>There was a statistically significant decreased relative risk of ischaemic stroke at an alcohol intake between 1 g/day and 22 g/day, and a statistically significant increased relative risk of ischaemic stroke at an alcohol intake between 56 g/day and 106 g/day.</p> <p>Men Estimates from relative risk curve for ischaemic stroke: 12 g/day: RR=0.94 (95% CI: 0.81- 1.08) 24 g/day: RR=0.97 (95% CI: 0.83- 1.13) 36 g/day: RR=1.06 (95% CI: 0.88- 1.24) 48 g/day: RR=1.16 (95% CI: 0.96- 1.37) 60 g/day: RR=1.31 (95% CI: 1.09- 1.54)</p> <p>There was a statistically significant increased relative risk of ischaemic stroke at an alcohol intake between 53 g/day and 132 g/day.</p> | |

| | | | | | | | |
|---------------------------|--|--|--|--|------------------|---|---|
| Larsson et al., 2016 (28) | 27 prospective studies (29 publications) published from 1986 to 2016. 10 from Europe (four from Sweden, two in Finland and one each in Denmark, Norway, the Netherlands, and Germany), 9 in the United States, and 8 in Asia. | n/a 19,302 ischemic stroke cases, 2359 intracerebral hemorrhage and 1164 subarachnoid hemorrhage. | drinks/day 1 drink=12 g. Exposure categories: Light (< 1 drink/day), Moderate (1–2 drinks/day), High (> 2–4 drinks/day), and Heavy (> 4 drinks/day). | The comparison group was the reference group in each study (i.e., non-drinkers, never drinkers, or occasional drinkers). | Ischemic stroke | <p>Ischemic stroke: <1 drink/day: RR=0.90 (95% CI: 0.85-0.95, I²=23.7%) 1-2 drinks/day: RR=0.92 (95% CI: 0.87-0.97, I²=0%) >2-4 drinks/day: RR=1.08 (95% CI: 1.01-1.15, I²=0%) >4 drinks/day: RR=1.14 (95% CI: 1.02-1.28, I²=9.9%) <i>Generally low between-study heterogeneity in all categories (I² ≤ 23.7 %).</i></p> <p>Subanalysis: Men: ≤ 2 drinks/day: RR=0.94 (95% CI: 0.88-1.00, I² = 18.4 %) > 2 drinks/day: RR=1.11 (95% CI: 1.00-1.23, I² = 15.2 %)</p> <p>Women: ≤ 2 drinks/day: RR=0.88 (95% CI: 0.83-0.95, I² = 0 %) > 2 drinks/day: RR=1.15 (95% CI: 0.96-1.36, I² = 0 %)</p> | <p>Results from meta-analysis by Larsson et al., 2016, show that a light to moderate alcohol consumption is associated with a reduced risk of ischemic stroke, whereas a high and heavy alcohol intake showed an increased risk of ischemic stroke.</p> <p>In a subgroup analysis the study found that there was a stronger association between high-to-heavy alcohol intake and all stroke types among women than men, though the differences were not statistically significant (P for difference > 0.10).</p> |
| Zheng et al. 2015 (39) | 7 studies (5 cohorts) on ischaemic stroke and 5 studies (3 cohorts) on stroke overall. | n/a | g/day | Lowest or no alcohol intake | Ischaemic stroke | <p>Ischaemic stroke: Men (RR): <15 g/d (low): RR=0.83 (95% CI: 0.69-0.99) 15-30 g/d (moderate): RR=0.91 (95% CI: 0.77-1.08) >30 g/d (high): RR=1.18 (95% CI: 0.96-1.44)</p> <p>Women (RR): <15 g/d (low): RR=0.79 (95% CI: 0.68-0.92) 15-30 g/d (moderate): RR=0.81 (95% CI: 0.67-0.96) >30 g/d (high): RR=1.12 (95% CI: 0.86-1.45)</p> <p>Women comp. to men (RRR): <15 g/d (low): RR=0.94 (95% CI: 0.74-1.20) 15-30 g/d (moderate): RR=0.88 (95% CI: 0.66-1.16) >30 g/d (high): RR=1.04 (95% CI: 0.80-1.36)</p> | <p>Results by Zheng et al, found a significant risk reduction in the association between low alcohol intake and ischemic stroke, among men and low to moderate alcohol intake and ischemic stroke among women. The study showed no significant difference between men and women for the association between alcohol intake and the risk of ischemic stroke.</p> |

| | | | | | | | |
|-------------------------|---|-----------|---|---------------------|--|---|--|
| Zhang et al, 2014 (30) | 27 prospective cohort studies published between 1986 and 2012 (11 from USA, 9 from Europe, 4 from Japan and 3 from China) | 1,425,513 | g/day Low: <15g/day Moderate: 15-30 g/day Heavy: >30 g/day | No alcohol intake | Ischaemic stroke | <p><15g/day: RR=0.81 (95% CI: 0.74, 0.90) 15-30g/day: RR=0.89 (95% CI: 0.78, 1.02) >30 g/day: RR=0.96 (95% CI: 0.77, 1.19)</p> <p>Dose response: Nonlinear, J-shaped curve Low-moderate intake: Reduced risk of haemorrhagic stroke. Risk reduction nullified by intake of >45 g/day.</p> <p>Gender: Men: Low: RR=0.88 (95% CI: 0.78-1.00) Moderate: RR=0.96 (95% CI: 0.80-1.16) High: RR=1.06 (95% CI: 0.86-1.30)</p> <p>Women: Low: RR=0.72 (95% CI: 0.57-0.91) Moderate: RR=0.75 (95% CI: 0.55-1.00) High: RR=0.44 (95% CI: 0.18-1.07)</p> | A categorical meta-analysis by Zhang et al., 2014 showed an overall decreased risk of ischemic stroke with an alcohol intake of <15g/day (RR=0.81 (0.74, 0.90)). This association was also evident when stratifying the analyzes on gender. Furthermore, a dose-response analysis of alcohol intake and ischemic stroke, found a non-linear j-shaped curved, which showed a reduced risk of ischemic stroke with a low to moderate intake of alcohol. However, the risk reduction was no longer valid at intake >45 g/day. |
| Patra et al., 2010 (31) | 26 studies (17 cohort, 6 case-control). 20 identified ischemic stroke, 16 identified haemorrhagic stroke. | n/a | g/day | Lifetime abstention | Ischemic stroke, haemorrhagic stroke, either morbidity or mortality. | <p>Ischaemic stroke: Overall nonlinear association.</p> <p>Mortality: J-shape irrespective of gender. Men: Overall risk: RR=1.04 (95% CI: 1.01-1.07) <35 g/day = decreased risk of ischemic stroke. Nadir at 12 g/day (RR=0.86 (95% CI: 0.81- 0.93))</p> <p>1 drink/day: RR=0.86 (95% CI: 0.81-0.93) 3 drinks/day: RR=1.00 (95% CI: 0.94-1.07) 5 drinks/day: RR=1.17 (95% CI: 1.09-1.27) 7 drinks/day: RR=1.36 (95% CI: 1.23-1.50)</p> <p>Women: Nadir approx. 12 g/day Overall risk: RR=1.04 (95% CI: 1.01-1.08) 1 drink/day: RR=0.66 (95% CI: 0.55-0.79) 3 drinks/day: RR=0.85 (95% CI: 0.73-1.00) 5 drinks/day: RR=1.35 (95% CI: 1.14-1.60) 7 drinks/day: RR=2.31 (95% CI: 1.70-3.13)</p> | In the meta-analysis by Patra et al, they found j-shaped association between alcohol intake and ischaemic stroke mortality irrespective of gender. Amongst men a significant protective association with alcohol consumption of <35 g/day, with the lowest risk at 12 g/day (RR=0.86 (0.81-0.93)). Among women there was a protective effect of up to 44 g/day, with the greatest protective effect at less than 12 g/day. For ischaemic stroke morbidity there was also a j-shaped curve among both genders, showing a |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|
| | | | | | | <p>Morbidity: Men: Overall risk: RR=1.04 (95% CI: 1.02-1.07) 1 drink/day: RR=0.87 (95% CI: 0.81-0.93) 3 drinks/day: RR=0.99 (95% CI: 0.92-1.07) 5 drinks/day: RR=1.15 (95% CI: 1.05-1.25) 7 drinks/day: RR=1.32 (95% CI: 1.18-1.47)</p> <p>Women: Overall risk: RR=1.05 (95% CI: 1.01-1.08) 1 drink/day: RR=0.82 (95% CI: 0.74-0.92) 3 drinks/day: RR=0.92 (95% CI: 0.81-1.05) 5 drinks/day: RR=1.13 (95% CI: 0.98-1.31) 7 drinks/day: RR=1.44 (95% CI: 1.19-1.74)</p> | <p>protective effect of up to 37 g/day and 46 g/day, respectively. Risk of ischaemic stroke morbidity was highest at 12 drinks/day (equivalent to 144 g/day).</p> |
|--|--|--|--|--|--|--|---|

Other outcomes

Liver cirrhosis

| Outcome: Liver cirrhosis | | | | | | | |
|----------------------------|--|--|--|--|-----------------|--|--|
| Reference | No. of primary studies Type of study | No. of participants Number of cases/controls | Exposure definition | Reference category | Outcome | Results | Conclusion |
| Roerecke et al., 2019 (45) | 7 cohort studies + 2 case-control studies 4 from North America 4 from Europe (1 Danish) 1 from China | 2,629,272 participants (579,592 men and 2,049,680 women) 5,505 cases of liver cirrhosis (2,196 men and 3,309 women) | g alcohol per day 1 drink = 8-14 g alcohol according to country standard Categories: Occasional 1 drink/day 2 drinks/day 3-4 drinks/day 5-6 drinks/day 7+ drinks/day | Long-term abstainers = Never consumed alcohol | Liver cirrhosis | <p>Cohort studies: men + women Occasional RR=1.11 (95% CI: 0.77-1.59) 1 drink/day RR=1.40 (95% CI: 1.00-1.97) 2 drinks/day RR=3.02 (95% CI: 1.95-4.70) 3-4 drinks/day RR=3.27 (95% CI: 0.90-11.87) 5-6 drinks/day RR=6.26 (95% CI: 2.38-16.50) 7+ drinks/day RR= 10.70 (95% CI: 2.95-38.78)</p> <p>Men: Occasional RR=1.23 (95% CI: 0.46-3.28) 1 drink/day RR=0.91 (95% CI: 0.31-2.64) 2 drinks/day RR=1.97 (95% CI: 0.89-4.37) 3-4 drinks/day RR=2.62 (95% CI: 0.42-16.21) 5-6 drinks/day RR=3.80 (95% CI: 0.85-17.02) 7+ drinks/day RR=6.93 (95% CI: 1.07-44.99)</p> <p>Women: Occasional RR=0.95 (95% CI: 0.77-1.16) 1 drink/day RR=1.64 (95% CI: 1.07-2.51) 2 drinks/day RR=4.33 (95% CI: 2.59-7.25) 3-4 drinks/day RR=3.87 (95% CI: 0.80-18.83) 5-6 drinks/day RR=12.44 (95% CI: 6.65-23.27) 7+ drinks/day RR=24.58 (95% CI: 14.77-40.90)</p> <p>Case-control studies: 1-4 drinks/day RR=1.19 (95% CI: 0.58-2.43) 5-8 drinks/day RR=3.42 (95% CI: 1.31-8.96) 9-13 drinks/day RR=7.36 (95% CI: 1.91-28.34) 13+ drinks/day RR=5.71 (95% CI: 2.87-11.33)</p> <p>Dose-response curve is exponential</p> | <p>Drinking above 5 drinks per day was associated with substantial increase for development of liver cirrhosis in both men and women.</p> <p>The risk for women was consistently higher compared to men.</p> |

| | | | | | | | |
|------------------------------|---|--|---|---------------------|--|--|---|
| Griswold et al., 2018 (2, 3) | 14 studies published up to December 2016 | - | Standard drink defined as 10 g pure ethyl alcohol. | Abstainers | Cirrhosis and other chronic liver diseases | <p>Estimates from relative risk curve for cirrhosis and other chronic liver diseases: 12 g/day: RR=1.24 (95% CI: 0.88- 1.71) 24 g/day: RR=2.05 (95% CI: 1.39- 2.90) 36 g/day: RR=3.27 (95% CI: 2.15- 4.79) 48 g/day: RR=4.67 (95% CI: 3.04- 6.92) 60 g/day: RR=6.27 (95% CI: 3.96- 9.32)</p> <p>There was a statistically significant increased risk of cirrhosis and other chronic liver diseases at an alcohol intake of ≥ 16 g/day.</p> | |
| Rehm et al., 2010 (46) | <p>14 cohort studies 3 case-control studies</p> <p>9 from North America 6 from Europe (2 Danish) 2 from Asia</p> | 1,477,887 participants with 3,384 cases of liver cirrhosis | <p>g alcohol per day</p> <p>Conversion based on country specific drink size</p> <p>Increments of 1 drink = 12 g alcohol</p> | Lifetime abstainers | Liver cirrhosis | <p>Mortality studies: Women compared to lifetime abstainers: 24 g/day RR=4.9 (95% CI: 4.0-6.2) 60 g/day RR=12.5 (95% CI: 8.8-17.7)</p> <p>Morbidity studies Women compared to lifetime abstainers: 24 g/day: RR=3.2 (95% CI: 2.6-3.9) 60 g/day RR=6.2 (95% CI: 4.4-8.7). Similar but lower estimates observed in men.</p> <p>Morbidity: Women: > 0–12 g/day RR=0.4 (95% CI: 0.1-1.2) > 12–24 g/day RR=1.0 (95% CI: 0.5-1.9) > 24–36 g/day RR=2.4 (95% CI: 1.8-3.2) > 36–48 g/day RR=1.9 (95% CI: 1.4-2.6) > 48–60 g/day RR=5.9 (95% CI: 3.7-9.3) > 60 g/day RR=6.1 (95% CI: 4.6-8.0)</p> <p>Men: > 0–12 g/day RR=0.3 (95% CI: 0.1-0.9) > 12–24 g/day RR=0.3 (95% CI: 0.2-0.4) > 24–36 g/day RR=0.7 (95% CI: 0.5-1.0) > 36–48 g/day RR=2.0 (95% CI: 1.5-2.7) > 48–60 g/day RR=2.3 (95% CI: 1.7-3.2) > 60 g/day RR=5.0 (95% CI: 3.9-6.4)</p> <p>At any given alcohol intake estimates for women higher compared to men.</p> <p>Curvi-linear association between alcohol intake and risk of liver cirrhosis.</p> | <p>Consumption of small doses up to two drinks per day may not confer an increased risk for morbidity</p> <p>Once there are any signs of liver problems, no matter from what cause, people should abstain as the higher RRs for any kind of consumption associated with mortality clearly indicate.</p> |

Pancreatitis

| Outcome = Pancreatitis | | | | | | | |
|------------------------------|---|--|--|--------------------|--|---|--|
| Reference | No. of primary studies Type of study | No. of participants Number of cases/ controls | Exposure definition | Reference category | Outcome | Results | Conclusion |
| Griswold et al., 2018 (2, 3) | 4 studies published up to December 2016 | - | Standard drink defined as 10 g pure ethyl alcohol. | Abstainers | Pancreatitis | The relative risk curve shows a statistically significant increased risk of pancreatitis at an alcohol intake of 38 g/day and above Estimates from relative risk curve for pancreatitis: 12 g/day: RR=1.07 (95% CI: 0.73-1.53) 24 g/day: RR=1.23 (95% CI: 0.81-1.78) 36 g/day: RR=1.47 (95% CI: 0.98-2.12) 48 g/day: RR=1.72 (95% CI: 1.13-2.53) 60 g/day: RR=2.22 (95% CI: 1.41-3.39) | |
| Samokhvalov 2015 (47) | 7 studies (2 Asian; 5 Western countries) | 157,026 participants with 3618 cases of pancreatitis (2,490 cases of first episode or recurrent Acute Pancreatitis and 1,128 cases of Chronic Pancreatitis). | g alcohol/day In categorical analysis alcohol intake < 40 g /day + 25 g steps | Abstainers | Acute Pancreatitis Chronic Pancreatitis Any Pancreatitis | Acute pancreatitis Men – linear model: 25 g/day: RR=1.38 (95% CI: 1.12-1.69) 50 g/day: RR=1.89 (95% CI: 1.25-2.86) 75 g/day: RR=2.60 (95% CI: 1.40-4.83) 100 g/day: RR=3.58 (95% CI: 1.57-8.16) Women – non-linear model: Potential benefit for alcohol intake up to 40 g/day (p< 0.001) Chronic Pancreatitis Linear model: 25 g/day: RR=1.58, (95% CI: 1.32-1.90) 50 g/day: RR=2.51 (95% CI: 1.74-3.61) 75 g/day: RR=3.97 (95% CI: 2.30-6.85) 100 g/day: RR=6.29 (95% CI: 3.04-13.02) Not enough data for sex specific analysis Any pancreatitis 1-40 g/day alcohol intake compared to abstention: men (RR=1.10 (95% CI: 0.69-1.74) | The dose–response relationships between alcohol consumption and risk of pancreatitis were monotonic for CP and AP in men, and non-linear for AP in women. Alcohol consumption below 40 g/day was associated with reduced risk of AP in women. Alcohol consumption beyond this level was increasingly detrimental for any type of pancreatitis. |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | | <p>women (RR=0.76 (95% CI: 0.60-0.97)</p> <p>Men: linear model</p> <p>Women: non-linear model Potential benefit for alcohol intake up to 40 g/day (p< 0.008)</p> <p>Asian studies steeper slope for chronic pancreatitis otherwise no geographic differences</p> <p>Heterogeneity was low to moderate in analyses of acute pancreatitis in women and moderate to high in analyses of chronic and any pancreatitis in men</p> | |
|--|--|--|--|--|--|---|--|

Type 2 diabetes

| Outcome: Diabetes | | | | | | | |
|------------------------------|--|---|---|---|-----------------------|---|--|
| Reference | No. of primary studies Type of study | No. of participants Number of cases/controls | Exposure definition | Reference category | Outcome | Results | Conclusion |
| Griswold et al., 2018 (2, 3) | 43 studies published up to December 2016 | - | Standard drink defined as 10 g pure ethyl alcohol | Abstainers Adjusted for composition of the reference category (e.g. whether former drinkers were included in the abstainer category or not). | Diabetes mellitus | <p>Women: The relative risk curve showed a statistically significantly decreased risk of diabetes mellitus by alcohol consumption from 1 to 34 g/day. Consumption of 35 g/day and above was not statistically significantly associated with risk of diabetes mellitus.</p> <p>Estimates from relative risk curve for diabetes mellitus 12 g/day: RR=0.73 (95% CI: 0.64-0.84) 24 g/day: RR=0.76 (95% CI: 0.64-0.89) 36 g/day: RR=0.84 (95% CI: 0.68-1.01) 48 g/day: RR=0.94 (95% CI: 0.73-1.19) 60 g/day: RR=1.07 (95% CI: 0.77-1.44)</p> <p>Men: The relative risk curve showed no statistically significant association between alcohol consumption and risk of diabetes mellitus.</p> <p>Estimates from relative risk curve for diabetes mellitus 12 g/day: RR=0.92 (95% CI: 0.81-1.03) 24 g/day: RR=0.93 (95% CI: 0.81-1.07) 36 g/day: RR=0.99 (95% CI: 0.85-1.15) 48 g/day: RR=1.08 (95% CI: 0.92-1.26) 60 g/day: RR=1.17 (95% CI: 0.99-1.34)</p> | |
| Li et al. 2016 (48) | 26 prospective observational studies published | 706,716 (275,711 men and 431,005 women) with 31,621 T2D cases | - | Minimal alcohol consumption category or nondrinkers | Type 2 diabetes (T2D) | Light alcohol consumption (0-12.0 g/d): RR=0.83 (95% CI: 0.73-0.95, P = 0.005) I ² = 83.9 %, P < 0.001, | Li et al., 2016 conclude that low to moderate consumptions of alcohol are associated with a lower risk of T2D. Heavy |

| | | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|---|
| | <p>before March 2015.</p> <p>11 from USA, 9 from Europe, 4 from Asia and 2 from Australia</p> | | | | <p>Moderate alcohol consumption (12.1-23.9 g/d): RR=0.74 (95% CI: 0.67-0.82, P <0.001) I² = 74.4%, P < 0.001, Heavy alcohol consumption (>24 g/d): RR=0.95 (95% CI: 0.83-1.09, P=0.480) I² = 62.9%, P < 0.001.</p> <p>Subgroup analysis for T2D - sex: Women: Light alcohol consumption: RR=0.81 (95% CI: 0.69-0.95), P=0.011 Moderate alcohol consumption: RR=0.75 (95% CI: 0.48-0.67), P<0.001 Heavy alcohol consumption: RR=0.91 (95% CI: 0.77-1.06), P=0.222</p> <p>Men: Light alcohol consumption: RR=0.92 (95% CI: 0.80-1.05), P=0.195 Moderate alcohol consumption: RR=0.80 (95% CI: 0.72-0.89), P <0.001 Heavy alcohol consumption: RR=0.94 (95% CI: 0.77-1.16), P=0.580</p> <p>Dose-response analysis There was found a significant nonlinear relation between alcohol consumptions and the risk of T2D. For women an alcohol consumption of <20 g/d was related to a lower risk of T2D (I² = 91.8%, P < 0.001) and alcohol consumption <40 g/d was related to lower risk in men (I² = 83.7%, P < 0.001).</p> | <p>alcohol consumption was not associated with the risk of T2D.</p> <p>In a dose-response analysis they also found that < 20 g/d of alcohol for women and < 40 g/d for men was associated with a reduced risk of T2D.</p> |
|--|---|--|--|--|--|---|

| | | | | | | | |
|-------------------------|--|--|---|--|---------------------------------|---|--|
| Knott et al., 2015 (49) | 38 studies published until February 2014 | In total 1,902,605 among whom 125,926 cases of type 2 diabetes | - | All abstainers (current non-drinkers and never drinkers) | Type 2 diabetes, incident cases | <p>Sex-specific data: For women, a decrease of risk for T2D appeared at consumption < 71 g/d and a peak reduction of 34 % at 31-37 g/day compared with abstainers.</p> <p>For men a mild increase in risk appeared to be present from very low levels of consumption. This association do not appear to be statistically significant (the article does not provide specific estimates).</p> <p>Restricted analyses only including studies using a “never drinking” reference category (5 studies) showed similar results.</p> <p>There was found a reduction in risk for participant from non-Asian regions, but not from Asian regions.</p> | Knott et al., 2015 find a reduction of risk for T2D specific for women with a moderate alcohol intake and non-Asian populations. |
|-------------------------|--|--|---|--|---------------------------------|---|--|

All-cause mortality

Outcome = All-cause mortality

| Reference | No. of primary studies Type of study | No. of participants Number of cases/ controls | Exposure definition | Reference category | Outcome | Results | Conclusion |
|-----------------------------|---|---|---|--|---------------------|---|---|
| Stockwell et al., 2016 (50) | 87 studies published before December 31, 2014. Cohort studies. | N = 3,998,626 participants n = 367,103 deaths. | Mean alcohol consumption converted into grams of ethanol per day. | There are varying reference categories: abstainers with and without inclusion of former drinkers and occasional drinkers or both, and occasional drinkers. | All-cause mortality | <p><i>Pooled estimates of all-cause mortality associated with different categories of drinking versus abstainers without adjustment for abstainer bias and study characteristics:</i></p> <p>Former drinker: RR= 1.22 (95% CI: 1.14, 1.31). Occasional (<1.30 g/day): RR= 0.84 (95% CI: 0.79, 0.89) Low volume (1.30-<25 g/day): RR= 0.86 (95% CI: 0.83, 0.90) Medium volume (25-<45 g/day): RR=0.95 (95% CI: 0.91, 1.00) High volume (45-<65 g/day): RR=1.12 (95% CI: 1.07, 1.17) Higher volume (≥65 g/day): RR=1.29 (95% CI: 1.22, 1.36)</p> <p>Heterogeneity $I^2 > 60\%$ in analyses above.</p> <p><i>Relative risk estimates of all-cause mortality associated with different categories of drinking versus abstainers. Fully adjusted for abstainer bias and study quality-related characteristics:</i></p> <p>Former drinker: RR= 1.38 (95% CI: 1.24, 1.54) Occasional (<1.30 g/day): RR= 0.95 (95% CI: 0.85, 1.05) Low volume (1.30 - <25 g/day): RR= 0.97 (95% CI: 0.88, 1.07) Medium volume (25-<45 g/day): RR=1.07 (95% CI: 0.97, 1.18) High volume (45-<65 g/day): RR=1.24 (95% CI: 1.12, 1.37) Higher volume (≥65 g/day): RR=1.44 (95% CI: 1.30, 1.60)</p> | <p>The authors conclude that abstainer bias and other study characteristics influence the estimates of mortality risk from alcohol intake.</p> <p>In meta-analyses without adjustments a J-shaped dose response curve was observed: a significant reduced risk of all-cause mortality in occasional and low volume drinkers compared with abstainers, and an increased risk in high and higher volume drinkers.</p> <p>When adjusting for abstainer bias and study characteristics (e.g. age, sex, Caucasian/non-Caucasian) no significant reduced risk of mortality (i.e. health benefits) was observed among occasional, low or medium volume drinkers (RRs close to unity), and significant increased risk among high and higher volume drinkers compared with abstainers.</p> |

| | | | | | | | |
|------------------------------|---|--|---|---|--|---|--|
| | | | | | | <p>Heterogeneity $I^2 < 50\%$ in analyses for former, low- and medium volume drinkers above.</p> <p>In models using occasional drinkers as reference category, abstainers, medium, high and higher volume drinkers had a significantly increased relative risk of all-cause mortality, whereas low-volume drinkers did not have a significantly different RR.</p> | <p>It was consistently observed that former drinkers had significantly increased risk of all-cause mortality compared with abstainers or occasional drinkers.</p> |
| Jayasekara et al., 2014 (51) | <p>9 studies published through August 2012</p> <p>Cohort studies</p> <p>United States: 4 studies</p> <p>Europe: 5 studies</p> | <p>Participants n = 62,950</p> <p>Deaths n = 10,490</p> | <p>Alcohol consumption over time. Measured on an individual level as alcohol history for different periods or as repeated measurements .</p> <p>Alcohol consumption converted into grams of alcohol per day</p> | <p>Nondrinking</p> <p>Former drinkers and occasional drinkers may be included</p> | <p>Death from all causes</p> | <p>Dose-response meta-analyses for men showed a non-linear association (j-shaped): an inverse association at low levels of alcohol intake and increase RR of all-cause mortality at alcohol intake above 40 g/day compared with abstention.</p> <p>1–29 g/day: RR=0.90 (95% CI: 0.81, 0.99), $I^2=44.8\%$ 30–59 g/day: RR=1.19 (95% CI: 0.89, 1.58), $I^2=79.0\%$ 60 or more g/day: RR=1.52 (95% CI: 0.78, 2.98), $I^2=89,5\%$</p> <p>No meta-analyses were made for women because of a too few studies.</p> | <p>The authors found a curvilinear (j-shaped) association between alcohol intake over time and risk of all-cause mortality among men.</p> <p>There were too few data on women to perform meta-analyses.</p> |
| Wang et al., 2014 (52) | <p>24 studies published before March 2012</p> | <p>Participants: n = 2,424,964 Male: n = 1,473,899 Female: n = 951,065</p> <p>Deaths n = 123,878 Male: n = 76,362 Female: n = 47,516</p> | <p>Alcohol consumption converted into grams of ethanol per day</p> | <p>Nondrinkers</p> <p>Former drinkers and occasional drinkers may be included</p> | <p>All-cause mortality</p> <p>Female to male relative risk ratio (RRR)</p> | <p>Dose-response meta-analysis (n = 13 studies):</p> <p>RR of all-cause mortality compared with non-drinkers:</p> <p>Men: 10 g/day RR=0.95 (95% CI: 0.92-0.98) 25 g/day RR=0.92 (95% CI: 0.85-0.99) 50 g/day RR=0.96 (95% CI: 0.83-1.10) 75 g/day RR=1.15 (95% CI: 0.92-1.43) 90 g/day RR=1.36 (95% CI: 1.02-1.80) 100 g/day RR=1.56 (95% CI: 1.12-2.19)</p> <p>Women: 10 g/day RR=0.93 (95% CI: 0.90-0.96)</p> | <p>In men and women a J-shaped dose-response relationship between alcohol intake and risk of all-cause mortality was observed.</p> <p>Dose-response meta-analysis showed similar estimates for men and women at light alcohol intake. Alcohol consumption of 75 g/day and above was associated</p> |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|
| | | | | | | <p>25 g/day RR=0.91 (95% CI: 0.85-0.96) 50 g/day RR=1.09 (95% CI: 0.93-1.27) 75 g/day RR=1.74 (95% CI: 1.23-2.47) 90 g/day RR=2.65 (95% CI: 1.59-4.42) 100 g/day RR=3.70 (95% CI: 1.95-7.04)</p> <p>The female-to-male relative risk ratio (RRR) of all-cause mortality was statistically insignificant by alcohol intake of 50 g/day and below, whereas alcohol intake of 75 g/day and above was associated with a statistically significantly increased RRR.</p> | with a higher risk of all-cause mortality in women compared with men. |
|--|--|--|--|--|--|--|---|

References

1. Choi YJ, Myung SK, Lee JH. Light Alcohol Drinking and Risk of Cancer: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Cancer Res.* 2018;50(2):474-87.
2. Griswold M. Data for Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016”, Mendeley Data, v6 2018 [Available from: <http://dx.doi.org/10.17632/5thy2mcwn7.6>].
3. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (London, England).* 2018;392(10152):1015-35.
4. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer.* 2015;112(3):580-93.
5. Zeisser C, Stockwell TR, Chikritzhs T. Methodological biases in estimating the relationship between alcohol consumption and breast cancer: the role of drinker misclassification errors in meta-analytic results. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38(8):2297-306.
6. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013;24(2):301-8.
7. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol.* 2012;47(3):204-12.
8. Feng YL, Shu L, Zheng PF, Zhang XY, Si CJ, Yu XL, et al. Dietary patterns and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2017;26(3):201-11.
9. Vieira AR, Abar L, Chan DSM, Vingeliene S, Polemiti E, Stevens C, et al. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1788-802.
10. Wang Y, Duan H, Yang H, Lin J. A pooled analysis of alcohol intake and colorectal cancer. *International journal of clinical and experimental medicine.* 2015;8(5):6878-89.
11. Perera PS, Thompson RL, Wiseman MJ. Recent Evidence for Colorectal Cancer Prevention Through Healthy Food, Nutrition, and Physical Activity: Implications for Recommendations. *Current Nutrition Reports.* 2012;1(1):44-54.
12. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol.* 2011;22(9):1958-72.

13. Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Ann Oncol*. 2012;23(2):287-97.
14. Islami F, Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Jenab M, Scotti L, et al. Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2011;129(10):2473-84.
15. Islami F, Tramacere I, Rota M, Bagnardi V, Fedirko V, Scotti L, et al. Alcohol drinking and laryngeal cancer: overall and dose-risk relation--a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2010;46(11):802-10.
16. Chuang SC, Lee YC, Wu GJ, Straif K, Hashibe M. Alcohol consumption and liver cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2015;26(9):1205-31.
17. Turati F, Garavello W, Tramacere I, Pelucchi C, Galeone C, Bagnardi V, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers: results from subgroup analyses. *Alcohol Alcohol*. 2013;48(1):107-18.
18. Tramacere I, Negri E, Bagnardi V, Garavello W, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: overall results and dose-risk relation. *Oral Oncol*. 2010;46(7):497-503.
19. Turati F, Garavello W, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 2: results by subsites. *Oral Oncol*. 2010;46(10):720-6.
20. Korc M, Jeon CY, Edderkaoui M, Pandol SJ, Petrov MS. Tobacco and alcohol as risk factors for pancreatic cancer. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. 2017;31(5):529-36.
21. Lu PY, Shu L, Shen SS, Chen XJ, Zhang XY. Dietary Patterns and Pancreatic Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(1):05.
22. Wang YT, Gou YW, Jin WW, Xiao M, Fang HY. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer*. 2016;16:212.
23. Tramacere I, Scotti L, Jenab M, Bagnardi V, Bellocco R, Rota M, et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer*. 2010;126(6):1474-86.
24. Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, et al. Alcohol and incident atrial fibrillation - A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2017;246:46-52.
25. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: A prospective study and dose-response meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(3):281-9.

26. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Saito A, Heianza Y, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(4):427-36.
27. Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2010;17(6):706-12.
28. Larsson SC, Wallin A, Wolk A, Markus HS. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: A systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 2016;14 (1) (no pagination)(178).
29. Yao X, Zhang K, Bian J, Chen G. Alcohol consumption and risk of subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis of 14 observational studies. *Biomed*. 2016;5(4):428-36.
30. Zhang C, Qin YY, Chen Q, Jiang H, Chen XZ, Xu CL, et al. Alcohol intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol*. 2014;174(3):669-77.
31. 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 meta-analysis. *BMC Public Health*. 2010;10:258.
32. Roerecke M, Tobe SW, Kaczorowski J, Bacon SL, Vafaei A, Hasan OSM, et al. Sex-Specific Associations Between Alcohol Consumption and Incidence of Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13):27.
33. Briasoulis A, Agarwal V, Messerli FH. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(11):792-8.
34. Colpani V, Baena CP, Jaspers L, van Dijk GM, Farajzadegan Z, Dhana K, et al. Lifestyle factors, cardiovascular disease and all-cause mortality in middle-aged and elderly women: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(9):831-45.
35. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Naimi T, Chikritzhs T. Alcohol Consumption and Mortality From Coronary Heart Disease: An Updated Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Stud Alcohol*. 2017;78(3):375-86.
36. Zhu Y, Liu Y, Liu J, Wu Y, Luo S, Zhou X, et al. Correlation between alcohol consumption and myocardial infarction: Dose-response meta-analysis of 18 cohort studies. *Farmacia*. 2017;65(1):5-13.
37. Yang Y, Liu DC, Wang QM, Long QQ, Zhao S, Zhang Z, et al. Alcohol consumption and risk of coronary artery disease: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutrition*. 2016;32(6):637-44.
38. Zhang XY, Shu L, Si CJ, Yu XL, Liao D, Gao W, et al. Dietary Patterns, Alcohol Consumption and Risk of Coronary Heart Disease in Adults: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2015;7(8):6582-605.

39. Zheng YL, Lian F, Shi Q, Zhang C, Chen YW, Zhou YH, et al. Alcohol intake and associated risk of major cardiovascular outcomes in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Public Health*. 2015;15:773.
40. Roerecke M, Rehm J. Chronic heavy drinking and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2014;1(1):e000135.
41. Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Addiction* (Abingdon, England). 2012;107(7):1246-60.
42. 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.
43. Roerecke M, Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC Med*. 2014;12:182.
44. Roerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology*. 2010;171(6):633-44.
45. Roerecke M, Vafaei A, Hasan OSM, Chrystoja BR, Cruz M, Lee R, et al. Alcohol Consumption and Risk of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(10):1574-86.
46. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29(4):437-45.
47. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses. *EBioMedicine*. 2015;2(12):1996-2002.
48. Li XH, Yu FF, Zhou YH, He J. Association between alcohol consumption and the risk of incident type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis1. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;103(3):818-29.
49. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of More Than 1.9 Million Individuals From 38 Observational Studies. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1804-12.
50. Stockwell T, Zhao J, Panwar S, Roemer A, Naimi T, Chikritzhs T. Do "Moderate" Drinkers Have Reduced Mortality Risk? A Systematic Review and Meta-Analysis of Alcohol Consumption and All-Cause Mortality. *Journal of studies on alcohol and drugs*. 2016;77(2):185-98.
51. Jayasekara H, English DR, Room R, MacInnis RJ. Alcohol consumption over time and risk of death: A systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology*. 2014;179(9):1049-59.

52. Wang C, Xue H, Wang Q, Hao Y, Li D, Gu D, et al. Effect of drinking on all-cause mortality in women compared with men: A meta-analysis. *Journal of Women's Health*. 2014;23(5):373-81.

Bilag 2. Søgestreng – MEDLINE

| | |
|----|--|
| 1 | (Mortality or death).ab,ti. |
| 2 | Mortality/ or Death/ |
| 3 | (breast neoplasms or breast cancer).ab,ti. |
| 4 | Breast Neoplasms/ |
| 5 | pancreatic neoplasms/ or carcinoma, pancreatic ductal/ |
| 6 | Colorectal Neoplasms/ or colonic neoplasms/ or sigmoid neoplasms/ or rectal neoplasms/ |
| 7 | (Colorectal Neoplasms or colorectal cancer or colonic neoplasms or colonic cancer or sigmoid neoplasms or sigmoid cancer or rectal neoplasms or rectal cancer).ab,ti. |
| 8 | Esophageal Neoplasms/ |
| 9 | (Esophageal Neoplasms or esophageal cancer or oesophageal cancer or oesophageal neoplasms or esophagus cancer).ab,ti. |
| 10 | Laryngeal neoplasms/ |
| 11 | (laryngeal neoplasms or larynx cancer or laryngeal cancer).ab,ti. |
| 12 | mouth neoplasms/ or gingival neoplasms/ or lip neoplasms/ or palatal neoplasms/ or tongue neoplasms/ |
| 13 | (Mouth neoplasms or mouth cancer or gingival neoplasms or gingival cancer or lip neoplasms or lip cancer or palatal neoplasms or palatal cancer or tongue neoplasms or tongue cancer).ab,ti. |
| 14 | liver neoplasms/ or carcinoma, hepatocellular/ |
| 15 | pharyngeal neoplasms/ or hypopharyngeal neoplasms/ or nasopharyngeal neoplasms/ or nasopharyngeal carcinoma/ or oropharyngeal neoplasms/ or tonsillar neoplasms/ |
| 16 | (pharyngeal neoplasms or pharynx cancer or pharyngeal cancer or hypopharyngeal neoplasms or hypopharyngeal cancer or nasopharyngeal neoplasms or nasopharyngeal cancer or nasopharyngeal carcinoma or oropharyngeal neoplasms or oropharyngeal cancer or tonsillar neoplasms or tonsillar cancer).ab,ti. |
| 17 | Atrial Fibrillation/ or atrial flutter/ |
| 18 | (Atrial fibrillation or atrial flutter).ab,ti. |
| 19 | intracranial hemorrhages/ or cerebral hemorrhage/ or intracranial hemorrhage, hypertensive/ or intracranial hemorrhage, traumatic/ or subarachnoid hemorrhage/ |
| 20 | (intracranial hemorrhage* or intracranial haemorrhage* or intracranial bleeding or cerebral hemorrhage* or cerebral haemorrhage* or cerebral bleeding or subarachnoid hemorrhage* or subarachnoid haemorrhage* or subarachnoid bleeding or stroke*).ab,ti. |
| 21 | Hypertension/ or Blood Pressure/ |

| | |
|----|---|
| 22 | (hypertens* or Blood pressure).ab,ti. |
| 23 | exp Myocardial Ischemia/ or exp Arteriosclerosis/ |
| 24 | (ischaemic heart disease or ischemic heart disease or myocardial ischemia or myocardial ischaemia or acute myocardial infarction or coronary artery disease or atherosclerosis or heart attack).ab,ti. |
| 25 | exp Brain Ischemia/ |
| 26 | (Brain ischemia or brain ischaemia or brain infarction or intracranial thrombosis).ab,ti. |
| 27 | diabetes mellitus/ or diabetes mellitus, type 1/ or diabetes mellitus, type 2/ |
| 28 | diabetes.ab,ti. |
| 29 | exp Pancreatitis/ |
| 30 | Pancreatitis.ab,ti. |
| 31 | exp Liver Diseases, Alcoholic/ or liver cirrhosis/ or liver cirrhosis, alcoholic/ |
| 32 | (liver cirrhosis* or liver Fibrosis*).ab,ti. |
| 33 | Arteriosclerosis.ab,ti. |
| 34 | (pancreatic neoplasms or pancreatic cancer or pancreatic ductal carcinoma or pancreas cancer).ab,ti. |
| 35 | (Liver neoplasms or liver cancer or hepatocellular carcinoma or hepatocellular cancer).ab,ti. |
| 36 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 |
| 37 | Alcohol Drinking/ or Alcohols/ or Ethanol/ |
| 38 | (alcohol* adj3 (drink* or consum* or intake or use*)).ab,ti. |
| 39 | Binge Drinking/ |
| 40 | (binge drink* or harmful drinking or hazardous drinking or risky drinking or problem drinking or drinking pattern* or heavy drinking).ab,ti. |
| 41 | 37 or 38 or 39 or 40 |
| 42 | (meta-analysis/ or "systematic review"/ or review.ab. or review.pt. or review.ti. or meta-analy\$.mp. or metaanal\$.mp. or (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).mp.) not (letter or historical article or comment or editorial).pt. |
| 43 | 36 and 41 and 42 |
| 44 | limit 43 to yr="2010 -Current" |

Bilag 3. Søgestreng – MEDLINE (Grønland)

- 1 Alcohol Drinking/ or Alcohols/ or Ethanol/ or Binge Drinking/
- 2 (alcohol* adj3 (drink* or consum* or intake or use*)).ab,ti.
- 3 (binge drink* or harmful drinking or hazardous drinking or risky drinking or problem drinking or drinking pattern* or heavy drinking).ab,ti.
- 4 1 or 2 or 3
- 5 Inuits/
- 6 Inuit*.mp.
- 7 5 or 6
- 8 Genetics/ or Genes/
- 9 gene*.ab,ti.
- 10 8 or 9
- 11 Greenland.mp. or Greenland/
- 12 4 and 7 and 10 and 11