

Mortalitetsrisk bland nykterister

i prospektiva undersökningar

En preliminär analys av

potentiella orsaker till bias

Introduktion

Under de senaste 20 åren har vi sett en uppsjö av litteraturgenomgångar av studier om sambandet mellan alkoholkonsumtion och total dödlighetsrisk samt dödlighetsrisk för hjärt- och kärlsjukdomar (CHD) samt även ett antal meta-analyser.¹⁻¹⁰ Den vanliga slutsatsen är att studierna är överväldigande samstämmiga i sitt konstaterande att risken för total mortalitet och CHD-mortalitet är större hos nykterister än hos personer med lågt eller måttligt alkoholintag. Faktum är att vi leds att tro att man i stort sett kan avfärda de få avvikande studier som inte hittar något sådant samband eller som tolkar resultaten så att alkohol kanske inte har någon verkligt skyddande effekt. Uppmärksamheten riktas vanligen mot några av de större undersökningar som har givit stöd för en ökad risk hos nykterister jämfört med personer med låg eller måttlig alkoholkonsumtion, och som verkar ha eliminerat de flesta former av systematiska fel eller bias i sina analyser.¹¹⁻²⁴ Bristerna i dessa undersökningar kommenteras dock sällan.

Vi skall här presentera en analytisk översikt över prospektiva studier om sambandet mellan nykterhet och total mortalitet och CHD-mortalitet. Vi beskriver först hur väl resultaten från de olika undersökningarna stämmer överens och undersöker även om det finns något samband mellan hur undersökningarna är genomförda och vilka resultat man får. Därefter testar vi en hypotes framlagd av Shaper, Wannamethee & Walker²⁵, vilka argumenterar för att de samband som hittats mellan nykterhet och ökad mortalitetsrisk i många studier är påverkade av bias, och att avlägsnandet av dessa bias skulle minska sannolikheten för att finna ökad mortalitetsrisk hos nykterister: ”En gradvis och kontinuerlig förflyttning av männen från kategorierna för måttlig eller hög alkoholkonsumtion mot endast sporadiskt drickande eller nykterhet samtidigt som deras hälsa försämras kommer sannolikt att resultera i ett omvänt proportionellt eller u-format förhållande mellan alkohol och mortalitet”.²⁵

Shapers, Wannamethees och Walkers hypotes operationaliseras nedan, för att specificera

For an English version of the text, see <http://www.stakes.fi/nat>

orsakerna till vad vi kallar *samtidiga systematiska fel i kategorin nykterister* (simultaneous abstainer bias, i fortsättningen förkortat till SAB, övers. anm.). SAB definieras som:

1. Förekomsten av det ena eller båda av följande förhållanden: (a) Undersökningen avlägsnade eller separerade inte före detta alkoholkonsumenter från andra nykterister. (b) Undersökningen kontrollerade inte för förekomst av föregående dålig hälsa i nykteristgruppen. I båda dessa fall (a & b) skulle man ha uteslutit personer med föregående dålig hälsa från kategorin nykterister.

Och

2. Också personer som använder alkohol sporadiskt och/eller ytterst lite finns i den kategori som benämns som nykterister i undersökningen. Sammanslagningen av nykterister med alkoholkonsumenter har så gott som ignoreras som bias i denna litteratur, men av det arbete som Shaper med kolleger utfört framgår klart att en "förskjutning" i alkoholanorna högst sannolikt inkluderar dem som med tiden dricker mycket sällan i tillägg till dem som så småningom avstår helt och hållet.

Kort sagt är hypotesen att om dessa felkällor (1 & 2) inte elimineras från undersökningen så kommer denna att lida av systematiska fel orsakade av inkluderingen av dem som har *slutat* dricka på grund av hög ålder, skröplighet, sjukdom eller bruk av mediciner. I en sådan undersökning kommer också den statistiska styrkan hos kategorin nykterister att öka genom att den inkluderar personer som använder alkohol sporadiskt eller ytterst lite eftersom de *minskat* sin alkoholkonsumtion av just dessa samma orsaker. När dessa omständigheter kombineras kan man anta att en undersökning högst sannolikt finner en större mortalitetsrisk hos nykterister än hos måttliga alkoholkonsumenter.

Genom att använda dessa kriterier (1 & 2), granskar vi större prospektiva undersökningar som särskilt har citerats som starka belägg för alkoholens skyddande effekter. Till sist frågar

vi om det finns ett avgörande test som kan utföras inom en undersökning och som kan visa att en sammanslagning av kategorin nykterister med personer som sporadiskt använder alkohol skulle kunna påverka resultatet av dessa undersökningar.

Vi betraktar denna granskning som ett preliminärt försök att avgöra om SAB påverkar resultaten i dessa prospektiva undersökningar. Vi bedömer de respektive studierna enligt huruvida de visar att nykterister löper en *statistiskt signifikant högre* mortalitetsrisk än olika grupper av alkoholkonsumenter (antingen alla eller "måttliga" alkoholkonsumenter, oberoende av definition). Denna metod kan kritiseras för att sannolikheten för statistisk signifikans är lägre i mindre undersökningar jämfört med större och att riskkurvans lutning därför också borde beaktas. Som försvar för vårt val av metod kan nämnas att statistisk signifikans är den vetenskapliga forskningens "gylle standard" för reliabilitet, då det gäller att fastställa om man kan lita på estimerade koefficienter i tolkningen av data. Om man inte finner någon statistisk signifikans betyder det inte nödvändigtvis att det inte föreligger någon ökad risk hos nykterister, men det betyder däremot att avsaknaden av statistisk signifikans kan ha uppstått av en tillfällighet. Ett alternativt sätt att närma sig vår frågeställning skulle vara en meta-analys. En sådan har många fördelar framför användandet av statistisk signifikans som kriterium, eftersom den kombinerar olika resultat och väger dem i strävan att bedöma styrkan i det kombinerade resultatet och i graden av homogenitet studierna emellan. Vi förbereder en sådan analys, men gör det med avsevärd tvekan. Vår reservation beror på ett enda enkelt faktum. Studierna på detta forskningsområde är synnerligen heterogena, till den grad att vi anser att resultaten från tidigare meta-analys är tveaktiga. Dessa skillnader bör inte underskattas och inkluderar sådant som varierande ålder vid mättillfällena, olika lång tidsperiod

till den sista uppföljningen, varierande metoder för utvärdering av resultat samt – och detta är mycket viktigt – olika definitioner på nykterhet och måttlig alkoholkonsumtion. Vilka betydelser alla dessa olikheter har för resultatet håller vi på att utvärdera – en del av dem tar vi upp i denna artikel. Man bör notera att till och med definitionerna av CHD-mortalitet (ett av de viktigaste utfallen på detta forskningsområde) varierar mellan olika undersökningar, så att vissa undersökningar använder strikta ICD-koder (International Classification of Diseases) medan andra är mera diffusa och ytterligare andra helt enkelt låter bli att ange kriterier för klassificering. Dessa skillnader föranleder oss att vara mycket försiktiga i användandet av meta-analys på detta forskningsområde, och därför börjar vi vår undersökning av SAB med en annan metod.

Metod

Studierna: En sökning på *Medline* från 1970 till början av 2001 gjordes för prospektiva studier som gör en koppling mellan alkoholkonsumtion och CHD-mortalitet och/eller total mortalitet (se appendix). Vi har funnit 55 studier av total mortalitet, vilket gav 84 resultat, samt 43 studier av CHD-mortalitet, vilket gav 62 resultat.

Variablerna: Vi identifierade studiernas slutliga modell(er) för analys av total mortalitet och CHD-mortalitet.

I vissa fall indikerade modellens resultat ingen signifikans medan texten hävdade att en sådan förelåg. I andra fall försvann signifikanta samband när en stratifiering av samplet utfördes, t. ex. för personer med och utan tecken på förut existerande dålig hälsa eller för rökvanor. (Det senare kan givetvis tillskrivas minskad statistisk styrka när stratifiering utfördes, men skulle också kunna tolkas som att ett samband specificerades och att bias avlägsnades ur analysen).

Kodningen av de beroende variablerna är baserad på statistiskt signifikanta resultat (eller på uppskattningar, om signifikans inte rapporterats), samt på stratifiering av resultaten. Som operationell definition på slutlig modell i studierna användes modeller (a) där man har stratifierat urvalet eller uteslutit personer med föregående dålig hälsa från de friska vid första mättillfället (eller där man använde biologiska mått på hälsostatus) eller, där man (b) stratifierade urvalet på basis av rökvanor eller, där man (c) stratifierade urvalet på basis av kön och/eller ålder. I de fall där flera rapporter publicerats på samma data och resultaten var olika (vanligen som en funktion av tidsperiod till den sista uppföljningen) var tumregeln att koda för den längsta uppföljningsperioden. Vissa undersökningar baserade sig på flera klart olika geografiska orter och gav resultat för dem separat. Dessa kodades som självständiga undersökningar. I vissa undersökningar analyserades data för olika åldersgrupper (och kön). Dessa kodades separat så att exempelvis en undersökning kunde inkluderas separat 4 gånger – t. ex. resultaten för unga män, äldre män, yngre kvinnor, äldre kvinnor.

Slutgiltiga modeller för total mortalitet och/eller CHD-mortalitet i varje undersökning kodades som 1 = inget (inget statistiskt signifikant samband i modellen); 2 = positivt (storkonsumenter eller alla [eller vissa] alkoholkonsumenter vid första mättillfället löper en statistiskt signifikant större risk medan nykterister vid första mättillfället löper en mindre risk); 3 = omvänt (risken är statistiskt signifikant större för dem som var nykterister vid första mättillfället medan alkoholkonsumenter i allmänhet eller storkonsumenter löper en mindre risk); 4 = J- eller U-formad (risken är statistiskt signifikant högre för nykterister och storkonsumenter vid första mättillfället jämfört med måttliga konsumenter eller normalkonsumenter). Koderna 1 och 2 (0) samt 3 och 4 (1) är kombinerade i de flesta analyserna. Multipla kriterier användes för att fastställa signifikans i undersökningarna. Om ett signifikantest rapporterades, indikerade 0,05-nivån operationell signifikans; om en Cox-modell

rapporterades bedömde vi konfidensintervallen. Ett varningens ord är på sin plats vad gäller utvärdering av CHD-resultat. De operationella definitionerna av dödsfall orsakade av hjärt-kärlsjukdomar kan variera mellan undersökningarna och vi har inte kodat för dessa variationer. Därför kan en utvärdering av samstämmighet mellan undersökningarna i bästa fall vara grov.

De oberoende variablerna består av följande. *Kön* i den slutgiltiga modellen (modellerna) (1 = män; 2 = kvinnor; 3 = både män och kvinnor). *Urvalets storlek* i den slutgiltiga modellen (modellerna) (1 = mindre än 1 500; 2 = 1 500–2 499; 3 = 2 500–15 999; 4 = 16 000 eller mera). *Antal dödsfall* i den slutgiltiga modellen (modellerna) (för total mortalitet: 1 = 199 eller <; 2 = 200–399; 3 = 400–799; 4 = 800+; för CHD-mortalitet: 1 = 99 eller färre; 2 = 100–199; 3 = 200–299; 4 = 300+). I möjligaste mån anger urvalets storlek och/eller antalet dödsfall siffran för det delurval, som vi ser som den slutgiltiga modellen. I de fall då denna information inte fanns tillgänglig har vi gjort en skattning. *Tidsperiod till sista uppföljning* i undersökningen (1 = ≤ 9 år; 2 = 10–15 år; 3 = 16+ år). *Sammanblandning (contamination) av kategorin nykterister med alkoholkonsumenter* är definierad som en kombination av personer som dricker alkohol sporadiskt eller ytterst sällan och nykterister i den slutgiltiga modellen (modellerna) (0 = explicit sammanblandning [t. ex. inkluderas personer som dricker alkohol sporadiskt/ytterst sällan i kategorin nykterister]; 1 = sannolik sammanblandning [t. ex. frågor om alkoholkonsumtion begränsade till några dagar eller föregående månad; informationen är för bristfällig för att man skall kunna avgöra om sammanblandning inträffat; tabeller gav vid handen att det inte fanns någon kategori som skulle kunna inkludera denna grupp]; 2 = explicit icke-sammanblandning [t. ex. klart indikerat att personer som dricker sporadiskt/sällan ingick i en separat kategori eller kombinerades med en annan kategori för alkoholkonsumtion]). *Undersökningen skiljer mellan personer som varit nykterister länge och före detta alkoholkonsumenter* eller tar bort de senare från analysen (0 = nej; 1 = ja). Notera att kategorin personer som varit nykterister en längre tid kan inkludera personer som inte varit nykterister hela sitt liv, men som slutat dricka flera år före deltagande i undersökningen. *Undersökningen avlägsnar individer eller stratifierar urvalet på basis av föregående dålig hälsa* (0 = inget avlägsnande/ingen stratifiering; 1 = endast CHD; 2 = CHD och an-

dra sjukdomar; 3 = andra sjukdomar men inte CHD; kombinerade som ingen eller annan sjukdom [0,4] mot vilken sjukdom som helst inklusive CHD [1,3]). *Lägsta ålder* i den slutgiltiga modellen (1 = yngre än 30; 2 = 30–39; 3 = 40–49; 4 = 50+) *Högsta ålder* i den slutgiltiga modellen (modellerna) (1 = 60 eller yngre; 2 = 61–70; 3 = 71 eller äldre). *Funktionell form* i den slutgiltiga modellen (modellerna) (1 = modeller för överlevnad eller TTF (Time to failure); 2 = regressionsmodeller; 0 = alla övriga). *SAB* i den slutgiltiga modellen (modellerna) består av en variabel som skapats för att testa den hypotes som utvecklades av Shaper med kolleger: undersökningen skiljer inte i sin analys mellan före detta alkoholkonsumenter och andra nykterister (eller avlägsnar dem från den) och/eller utesluter (eller stratifierar) inte personer med CHD (och annan föregående dålig hälsa) i analysen och kategorin nykterister i studien innehåller personer som ibland dricker alkohol.

Undersökningsresultaten är grupperade enligt de egenskaper i studien som är intressanta. Eftersom resultaten från olika undergrupper i samma undersökning inte är statistiskt oberoende av varandra har vi använt statistiska metoder som behandlar varje undersökning som ett kluster och redogör för korrelationerna mellan utfallen inom klustret. För χ^2 -analys användes Donners och Donalds justering.²⁶ Som regressionsmodeller använde vi generaliserande estimationsekvationer (Generalized Estimating Equations, GEE)²⁷ med robusta variansestimater för att predicera utfall i mortalitet (huruvida undersökningsresultatet visar att risken är signifikant högre för nykterister eller inte).

Som det kommer att visa sig, vad gäller de variabler som valdes för bedömningen i denna analys, är undersökningarna på detta område mycket heterogena vad gäller urvalstorlek, antal dödsfall, analytisk metod, ålder vid mättillfällena och uppföljningsperiodens längd. Andra variabler, som inte analyseras här, bidrar ytterligare till heterogeniteten – urvals-sammanhang, vilka variabler som kontrollerades i modellerna, till och med utfallsvariabeln för CHD, och mått på alkoholkonsum-

tion, bland andra. Vi är tveksamma till att använda en metaanalys för att utvärdera dessa resultat innan alla relevanta skillnader mellan de olika studierna har fastställts. Svagheten i den metod vi använder är att den lägger lika stor vikt vid alla undersökningar vare sig de är stora eller små. Den är inget substitut för meta-analys utan snarare ett första steg i fastställandet av vilka faktorer som kan bidra till att studier finner att mortalitetsrisken är större för nykterister jämfört med personer som använder alkohol sällan eller måttligt.

Resultat

Samstämmighet undersökningarna emellan. Trots att alla undersökningar fått lika stor tyngd i vår analys och trots att vissa mindre undersökningar kan ha saknat tillräcklig statistisk styrka för att uppnå statistisk signifikans, finner vi att samstämmigheten undersökningarna emellan är mindre än vad som ofta hävdas (Tabell 1). Över hälften av resultaten vad gäller total mortalitet och CHD-mortalitet visar att risken för dem som var nykterister vid första mättillfället inte är signifikant högre än för personer med genomsnittliga alkoholvanor eller andra alkoholkonsumenter. Cirka två tredjedelar av undersökningsresultaten för kvinnor visar att risken för CHD-mortalitet inte är högre bland nykterister.

Deskriptiv analys. Vi analyserade de variabler som bidrar till SAB utifrån följande hypoteser. (1) Sammanblandning av nykterister och personer som använder alkohol lite/sporadiskt vid det första mättillfället kommer att öka sannolikheten att man finner att risken är signifikant högre hos nykteristerna. Detta antagande baserar sig på resonemanget att vissa småkonsumenter har minskat sin alkoholkonsumtion på grund av dålig hälsa eller hög ålder²⁵, och att alkoholkonsumtion tenderar att minska med ökande ålder.²⁸⁻³¹ Om personer som sällan dricker och dessutom är sjuka,

TABELL 1: Andel undersökningsresultat i prospektiva studier av alkoholkonsumtion och total mortalitet samt CHD-mortalitet, enligt mortalitetsrisk för nykterister.

Resultaten för mortalitet är kodade som: ingen = ingen statistisk signifikans i undersökningsresultat hos någon kategori av nykterister/alkoholkonsumenter vid första mättillfället i modellen; positiv = ingen statistiskt signifikant risk hos nykterister vid första mättillfället men vissa alkoholkonsumenter har statistiskt signifikant risk vid första mättillfället; omvänd = statistiskt signifikant risk hos nykterister men inte hos alkoholkonsumenter vid första mättillfället; J-form = statistiskt signifikant risk hos nykterister och storkonsumenter av alkohol första mättillfället. (n inom parentes)

	Ingen	Positiv	Omvänd	J-form	Resultat totalt (N)= 100%
Resultat för total mortalitet, %					
Totalt	38	17	12	33	(84)
Män	40	17	10	33	(48)
Kvinnor	41	23	9	27	(22)
Båda kön	29	7	21	43	(14)
Resultat för CHD- mortalitet, %					
Totalt	52	1	34	13	(62)
Män	49	3	36	12	(39)
Kvinnor	67	0	20	13	(15)
Båda kön	37	0	50	13	(8)

gamla eller skröpliga ingår i kategorin nykterister (varav många kan beskrivas på samma sätt) så kan den statistiska styrkan i analysen öka i den grad att sannolikheten att finna en högre mortalitetsrisk för denna grupp ökar. (2) Sjukdom eller hög ålder bland före detta alkoholkonsumenter antas orsaka bias i kategorin nykterister om de blandas med personer som varit nykterister en längre tid, eller om de inte avlägsnas ur analysen.²⁵ (3) Inkluderandet av personer med föregående dålig hälsa vid första mättillfället antas orsaka systematiska fel i resultaten på grund av möjligheten att dålig hälsa är ojämnt fördelad bland kategorierna av alkoholkonsumenter och särskilt vanlig bland före detta alkoholkonsumenter som slutat använda alkohol på grund av förut existerande sjukdom.²⁵

Det finns även andra faktorer som kan påverka sannolikheten för att undersökningar

TABELL 2: Andel undersökningsresultat som konstaterar en statistiskt signifikant större risk för total mortalitet och CHD-mortalitet hos nykterister enligt karakteristika på undersökningsnivå (urvals-n inom parentes; p visar resultat av χ^2)

	Undersökningsresultat (%) som hos nykterister konstaterar en statistiskt signifikant större risk för:					
	Total mortalitet	n = 100%	p	CHD-mortalitet	n = 100%	p
Sammanblandning av kategorin nykterister med alkoholkonsumenter			0,008			0,191
Explicit sammanblandning	63	(33)		55	(29)	
Möjlig sammanblandning	54	(13)		62	(8)	
Ingen sammanblandning	26	(38)		32	(25)	
Före detta alkoholkonsumenter separeras från personer som varit nykterister länge eller avlägsnas ur undersökningen			0,140			0,930
Nej	52	(52)		46	(41)	
Ja	34	(32)		48	(21)	
Stratifierar eller undantar på basis av föregående dålig hälsa			0,993			0,687
Nej	45	(53)		50	(26)	
Ja	45	(31)		44	(36)	
Urvalsstorlek i slutlig modell			0,115			0,024
<1 500	29	(28)		29	(14)	
1 500–2 499	50	(18)		36	(14)	
2 500–15 999	48	(23)		43	(21)	
16 000	67	(15)		85	(13)	
Antal avlidna i slutlig modell^a			0,039			0,378
Ytterst litet	31	(29)		36	(22)	
Litet	45	(22)		41	(17)	
Medelstort	37	(16)		56	(9)	
Stort	76	(17)		64	(14)	
Lägsta ålder i slutlig modell			0,051			0,339
<30	21	(24)		37	(8)	
30–39	47	(17)		35	(23)	
40–49	62	(24)		63	(19)	
50+	53	(19)		50	(12)	
Högsta ålder i slutlig modell			0,777			0,257
<60	48	(23)		64	(14)	
61–70	50	(24)		50	(16)	
70+	41	(37)		37	(32)	
Uppföljningsperiod, år			0,456			0,249
1–9	55	(29)		62	(21)	
10–15	39	(39)		37	(30)	
16–30	41	(17)		45	(11)	
Analysmetod			0,026			0,496
Överlevnad	49	(51)		46	(37)	
Regression	31	(29)		43	(21)	
Alla andra	100	(4)		75	(4)	

^a Antal dödsfall i den slutliga modellen kodades olika för total mortalitet och CHD-mortalitet. Total mortalitet: Ytterst liten = 199 eller mindre; liten = 200–399; medelstor = 400–799; stor = 800+. CHD-mortalitet: Ytterst liten = 99 eller mindre; liten = 100–199; medelstor = 200–299; stor = 300+.

ska finna en högre mortalitetsrisk för nykterister. Undersökningar som har större urval och ett större antal dödsfall i sina slutliga modeller kan ha en högre sannolikhet för att konstatera en högre risk hos nykterister på grund av ökad statistisk styrka. Sannolikheten för att påträffa en högre risk hos nykterister borde vara större med undersökningsmodeller som studerar medelålders eller äldre respondenter jämfört med andra åldersgrupper enligt ett antal tidigare undersökningar som studerat dessa samband.⁷ Modeller baserade på överlevnad (survival models) snarare än frekvens eller logistiska modeller ger mera precisa estimat och borde ge en högre mortalitetsrisk hos nykterister genom att dessa modeller beaktar dödsfallens tidpunkt och att mera information utnyttjas.³² Uppföljningsperiodens längd påverkar också analysens statistiska styrka på många sätt. Å ena sidan minskar en kortare uppföljningsperiod överlevnadsmodellernas styrka genom att reducera antalet observationer. I det här fallet minskar fördelen med överlevnadsanalys jämfört med en logistisk regression. Å andra sidan ger en kortare uppföljningsperiod färre möjligheter till förändringar i alkoholvanor, och på så sätt ökar reliabiliteten i de initiala mätningarna.

Vi kunde konstatera att sammanslagningen av kategorin nykterister med personer som dricker lite och/eller personer som dricker sporadiskt ökar sannolikheten för att en studie skall påvisa en markant högre total mortalitetsrisk för nykterister, även om detta inte är fallet när det gäller risken för CHD-mortalitet (tabell 2). Att särskilja före detta alkoholkonsumenter från personer som varit nykterister en längre tid och stratifiera/utesluta personer med föregående dålig hälsa leder i sig inte till märkbara skillnader mellan undersökningar som finner en statistiskt signifikant högre risk för antingen total mortalitet eller CHD-mortalitet. Andra variabler åtskiljer de undersökningar som visar att nykterister lö-

per en högre risk, från de undersökningar som inte finner någon högre risk. Större antal döda i den slutliga modellen, det faktum att modellens yngsta ålder är 40–49 (vilket styrker antagandet att om det finns en skyddande effekt är det i medelåldern) och modeller för överlevnad (versus regressionsmodeller) kan förknippas med en sannolikhet att konstatera större risk för total mortalitet hos nykterister. Större urval i den slutliga modellen sammanhänger med resultat som visar en högre risk för CHD hos nykterister (85 % av resultaten i större undersökningar finner en större risk hos nykterister jämfört med 29 % i mycket små undersökningar).

Att förutsäga högre mortalitetsrisk på basis av bias i kategorin nykterister

Vi testade antagandet att SAB ökar sannolikheten för att en undersökning skall finna en högre mortalitetsrisk hos nykterister. Denna bias operationaliseras så att den indikerar att en undersökning inte skiljde mellan före detta alkoholkonsumenter och andra nykterister och/eller inte avlägsnade/stratifierade urvalet på basis av föregående dålig hälsa och sammanslog kategorin nykterister med alkoholkonsumenter (tabell 3a). Hypotesen stöds av resultaten vad gäller såväl total mortalitet som CHD-mortalitet i de multivariata modellerna, så att SAB markant ökar sannolikheten för att en undersökning skall påvisa en högre mortalitetsrisk för nykterister.

Vi undersökte också SAB:s betydelse genom att använda enkel korstabulering (tabell 3b). En knapp fjärdedel av resultaten vad gäller total mortalitet (29 % av resultaten vad gäller CHD-mortalitet) konstaterar en signifikant högre risk hos nykterister när SAB elimineras, jämfört med drygt hälften av resultaten vad gäller total mortalitet när SAB förekommer (56 % av resultaten vad gäller CHD-mortalitet).

TABELL 3: Tre metoder att bedöma undersökningar av signifikant högre mortalitetsrisk hos nykterister där SAB är den viktigaste oberoende variabeln. **A.** Generaliserande estimationsekvationsmodeller (GEE) där undersökningar som konstaterar en statistiskt signifikant större mortalitetsrisk hos nykterister (jämfört med ingen risk) är den beroende variabeln. **B.** Korstabulering av konstaterande av statistiskt signifikant större mortalitetsrisk hos nykterister (jämfört med ingen risk) enligt SAB. **C.** Korstabulering av konstaterande av statistiskt signifikant större mortalitetsrisk hos nykterister (jämfört med ingen risk) genom sammanblandning av kategorin nykterister med personer som använder alkohol ytterst lite eller sporadiskt, kontroll om före detta alkoholkonsumenter separerades i modellerna eller avlägsnades från dem och/eller om de med förut existerande dålig hälsa undantogs eller stratifierades.

A. Generaliserande estimationsekvationsmodeller (GEE)						
	Nykterister har en större risk för:					
	Total mortalitet			CHD-mortalitet		
	Odds ratio	(CI)	p	Odds ratio	(CI)	p
Ingen SAB	0,17	(0,06–0,52)	0,002	0,16	(0,03–0,84)	0,031
Uppföljningsperiod, år	0,76	(0,37–1,53)	0,439	0,85	(0,39–1,82)	0,669
Modellstorlek 16 000 eller > versus alla övriga	2,45	(0,76–7,86)	0,131	17,40	(2,44–124,00)	0,005
Modell för överlevnad versus alla övriga	1,22	(0,42–3,57)	0,712	1,11	(0,31–3,96)	0,873
Lägsta ålder = 39 eller äldre	1,88	(0,60–5,86)	0,275	7,86	(1,03–60,0)	0,040
Högsta ålder = 60 eller äldre	1,52	(0,45–5,16)	0,504	0,34	(0,09–1,27)	0,109

B. Korstabulering av mortalitetsrisk i undersökningar enligt olika slags bias i kategorin nykterister, %					
	Andel undersökningsresultat som hos nykterister konstaterar en högre risk för:				
	Total mortalitet (n)		p	CHD-mortalitet (n)	
Sammanfattande mått på SAB			0,002		0,057
Bias i kategorin nykterister	59 (n=53)			56 (n=41)	
Ingen bias	23 (n=31)			29 (n=21)	

C. Korstabulering av undersökningar med disaggregering av bias i kategorin nykterister					
	Andel undersökningsresultat som hos nykterister konstaterar en högre risk för:				
	Sammanlagd mortalitet (n)		p	CHD-mortalitet (n)	
Före detta alkoholkonsumenter är urskiljda, sjuka är inte undantagna			0,626		0,841
Kategorin nykterister sammanblandad	56 (n=27)			56 (n=18)	
Inte sammanblandad	43 (n=7)			50 (n=4)	
Före detta alkoholkonsumenter urskiljda, sjuka undantagna och/eller stratifierade			0,002		0,096
Kategorin nykterister sammanblandad	68 (n=19)			58 (n=19)	
Inte sammanblandad	23 (n=31)			29 (n=21)	

Vi disaggregerade felvariabeln enligt huruvida kategorin nykterister var blandad med alkoholkonsumenter, och kontrollerade för om individer med dålig hälsa uteslutits/stratifierats och/eller före detta alkoholkonsumenten

ter urskiljts/separerats i analysen (tabell 3c). Resultaten tyder på att beaktandet av den simultana effekten av alla dessa faktorer troligen är nödvändigt för att på ett tillfredsställande sätt undvika bias i kategorin nykterister,

och att uppblandningen av kategorin nykterister med alkoholkonsumenter, en variabel som sällan ses som central för frågan om bias, är väsentlig. Mer specifikt kan det konstateras att det inte finns några skillnader i undersökningsresultaten om före detta alkoholkonsumenter inte separerats eller om respondenter med dålig hälsa inte togs bort. Bland de resultat där personer med dålig hälsa uteslöts och/eller före detta alkoholkonsumenter separerades var det däremot mindre sannolikt att man skulle finna en högre risk för nykterister när kategorin nykterister *inte* blandats med alkoholkonsumenter, än när kategorin nykterister innehöll alkoholkonsumenter.

En närmare titt på större undersökningar

Större undersökningar som ger stöd för en högre mortalitetsrisk hos dem som var nykterister vid första mätillfället ses ofta som ett betydande belegg för uppfattningen att alkohol har en gynnsam effekt. Faktum är att hela 85 % av de större undersökningarna finner en högre risk för CHD-mortalitet hos nykterister (67 % för total mortalitet). Kan det vara så att de skiljer sig – på andra sätt än att de har större

statistisk styrka – från mindre undersökningar vad gäller olika bias i kategorin nykterister och skulle dessa skillnader i så fall kunna differentiera mellan dessa studiers resultat. Vi definierade de undersökningar som hade urvalsstorlekar på 16 000 eller mera som stora undersökningar. 15 undersökningar om total mortalitet och 13 CHD-undersökningar uppfyllde detta kriterium.

Trots att skillnaderna vanligen inte är statistiskt signifikanta på grund av det låga antalet större undersökningar, finns det tillräckligt med tecken på att sannolikheten är högre för att stora undersökningar särskiljer före detta alkoholkonsumenter från andra nykterister, vilket tidigare var ett centralt argument i bemötandet av kritiken från Shaper med kolleger. Men, vilket är av yttersta vikt, det är mera troligt att de har SAB, i all synnerhet i jämförelse med mindre undersökningar (Tabell 4). Större undersökningar har således inte bara fördelen av att ha hög statistisk styrka, det kan också vara bias som gör att de hittar en större mortalitetsrisk hos nykterister.

Det faktum att de större studiernas antal är så litet utesluter statistiska test som kunde skilja mellan olika slags stora studier men vi skall presentera vissa jämförelser som gör att

TABELL 4: Inslag av SAB enligt urvalsstorlek (urvals-n i parentes; p visar resultat av χ^2)

	Modellens urvalsstorlek för:					
	Total mortalitet			CHD-mortalitet		
	<1,500 (n=28)	1,500– 15,999 (n=41)	16,000 or > (n=15)	<1,500 (n=14)	1,500– 15,999 (n=35)	16,000 or > (n=13)
Kategorin nykterister ej sammanblandad med alkoholkonsumenter	61	39	33	64	37	23
Före detta alkoholkonsumenter separerade från andra nykterister	43	29	53	36	23	61 ^c
Sjuka undantagna eller stratifierade	32	41	33	57	54	69
Ingen SAB	57	29	20 ^b	64	26	23 ^c

^a p<.05; ^b p<.10; ^c p<.15

man kan bedöma om vissa element av bias i kategorin nykterister kunde skilja dem åt, när utfallet är CHD-mortalitet (det fanns inga större skillnader för total mortalitet). Analyserna belastas dessutom av problem vad gäller oberoende då tre undersökningar bidrog med två CHD-resultat vardera. I alla fallen var utfallet identiskt (risken var större hos nykterister) och ett fall per undersökning eliminerades. Vi presenterar resultatet korrigerat för oberoende i tabell 5.

Trots att de stora studierna är få, att de har en överrepresentationen av SAB och trots att det övervägande antalet undersökningsresultat konstaterar en större mortalitetsrisk hos nykterister, uppvisar också stora studier effekter av vissa källor till bias i kategorin nykterister vad gäller CHD-resultat. Detta beror framförallt på två orsaker. För det första på att kategorin nykterister sammanblandats med alkoholkonsumenter (7 av 8 resultat visar att när det finns kontamination har nykterister högre CHD-risk jämfört med endast 1 av 2 resultat utan kontamination). För det andra på att före detta alkoholkonsumenter inte avskiljts från andra nykterister eller undantagits ur analysen (4 av 4 resultat konstaterar en större risk för CHD hos nykterister när denna bias inte beaktats jämfört med 4 av 6 när den beaktas). Den kombinerade effekten av dessa två orsaker kan ses i de sista raderna av tabell 5, i vilken samtliga studier som både blandar nykterister med alkoholkonsumenter och som inte separerar/utesluter före detta alkoholkonsumenter finner en högre risk för CHD hos nykterister jämfört med 1 av 2 som korrigerar för denna bias. De undersökningar som har en bias vad gäller CHD-mortalitet, antingen genom att de inte särskiljer före detta alkoholkonsumenter från andra nykterister och/eller blandar nykterister med alkoholkonsumenter, och som också konstaterar en högre risk för CHD-mortalitet hos nykterister är de undersökningar som man ofta refererar till som stöd för en skyddande effekt mot

TABELL 5: Andel undersökningsresultat som konstaterar en signifikant större risk för CHD enligt inslag av bias i kategorin nykterister. Endast stora undersökningar ($n >$ eller = 16 000) i slutlig modell. Tre resultat har eliminerats från resultaten för CHD-mortalitet för att korrigera för problem med oberoende (t. ex. när en undersökning innehöll mer än ett resultat).

	Resultat som konstaterar en högre risk för CHD-mortalitet hos nykterister (%)
Föregående sjukdom	
Inte undantagna eller stratifierade	100 (n=3)
Undantagna eller stratifierade	71 (n=7)
Sammanblandning av kategorin nykterister med alkoholkonsumenter	
Sammanblandning	88 (n=8)
Ej sammanblandning	50 (n=2)
Före detta alkoholkonsumenter	
Inte separerade från nykterister	100 (n=4)
Separerade från nykterister	67 (n=6)
SAB	
Systematisk avvikelse	88 (n=8)
Ingen systematisk avvikelse	50 (n=2)
Före detta alkoholkonsumenter och sammanblandning av kategorin nykterister	
Före detta alkoholkonsumenter inte separerade & sammanblandning	
Endera av ovan	100 (n=4)
Ingendera av ovan	75 (n=4)
Ingendera av ovan	50 (n=2)

CHD – en dansk undersökning^{17, 18}, en fransk undersökning¹⁹, två exceptionellt stora undersökningar av American Cancer Society (Amerikanska cancerförbundet)^{11, 12, 13}, en amerikansk studie av sjuksköterskor^{15, 16}, en kinesisk undersökning²² och en undersökning av amerikanska läkare¹⁴.

Finns det ett kritiskt test för att fastställa effekten av att man kombinerar nykterister med personer som använder alkohol sporadiskt?

Vi vill framföra vårt tack till de granskare av en tidigare version av denna text som föreslog att ett test på effekten av att kombinera nykterister och personer som använder alkohol

sporadiskt skulle vara att jämföra mortalitetsrisken i kategorin sporadiska konsumenter med kategorin nykterister i de studier där dessa data finns tillgängliga. Antagandet är att om mortalitetsrisken inte skiljer sig signifikant mellan nykterister och personer som använder alkohol sporadiskt eller om risken är signifikant högre hos dem som använder alkohol sporadiskt än hos nykterister kommer en kombination av dessa grupper i analysen att bidra till bias. Följden av detta skulle bli att den statistiska styrkan i analysen av gruppen nykterister ökar både därför att gruppens urvalsstorlek ökar och därför att antalet dödsfall blir större.

Tyvärr ger få undersökningar denna information, och betydelsen av såväl ”person som använder alkohol sporadiskt” som ”nykterist” varierar ofta mellan olika undersökningar. Med tanke på dessa ”fallgropar” rapporterar vi först resultaten för utfall gällande CHD hos alla undersökningar som explicit bedömer nykterister och å andra sidan personer som använder alkohol sporadiskt. Tolv undersökningar gav 21 resultat. Av dessa 21 resultat visar 16 att personer som använder alkohol sporadiskt inte nämnvärt skiljer sig från nykterister eller att risken hos dem är större än hos nykterister. En mera precis utvärdering av hypotesen når man genom att titta på de undersökningar där respondenterna är 40 år eller äldre vid första mättillfället – den period då sannolikheten för CHD är störst. Sex studier gav 14 resultat. Tretton av dessa resultat visar att personer som använder alkohol sporadiskt inte skiljer sig nämnvärt från nykterister eller att risken är högre hos dem. Antalet resultat är givetvis mycket lågt, men det antyder preliminärt att de liknande talen för CHD-mortalitet bland nykterister och personer som använder alkohol sporadiskt kan öka antalet dödsfall i kategorin nykterister, och därmed öka den statistiska sannolikheten för att finna en större risk hos nykterister.

Man skulle kunna hävda, att samman-

blandning av gruppen måttliga alkoholkonsumenter (den grupp som oftast betraktas som ”skyddad”) med personer som använder alkohol sporadiskt skulle höja risken för CHD-mortalitet hos måttliga alkoholkonsumenter om det är så att risken är högre för personer som använder alkohol sporadiskt än för de måttliga konsumenterna. Huvudargumentet mot ett sådant antagande är att personer med måttliga alkoholvanor oftast är den största gruppen med mest genomslagskraft i dessa undersökningar. Att blanda måttliga alkoholkonsumenter med personer som använder alkohol sporadiskt (oftast en mycket mindre grupp) skulle därför sannolikt vara av liten statistisk betydelse.

Diskussion

Forskning på detta område har viktiga följdverkningar på de medicinska, ekonomiska, politiska och sociala områdena och därför förtjänar de detaljer som har bidragit till uppfattningen att alkohol har en skyddande effekt mot CHD minutiös uppmärksamhet. Resultaten i denna studie antyder att det finns skäl att föra vidare de idéer som framlagts av Shaper med kolleger i framtida meta- och andra analyser.

Våra slutsatser bör tolkas i ljuset av de begränsningar vår metod har och måste betraktas som preliminära. Vi har redan noterat att vår metod kan kritiserars med argumentet att en meta-analys skulle vara den mest lämpliga metoden, eftersom en sådan skulle ge mera precisa estimat av effekter, en större statistisk styrka och mera vikt åt större undersökningar. Vi förnekar inte meta-analysens förtjänster, men vi anser att även den har avsevärda problem. Vissa experter har framhållit att den omfattande heterogeniteten i dessa undersökningar gör det ytterst problematiskt, till och med oklokt, att göra poolade estimat.³³ Det arbete vi presenterat här antyder att det kan

vara fallet med de variabler som hittills bedömts. Andra variabler vore värda samma noggranna granskning innan man gör en meta-analys, inklusive den anmärkningsvärda variationen i skattningen av alkoholvanor och i den operationella definitionen av CHD. Innan man studerat detta anser vi att det är för tidigt att göra en meta-analys.

Vi har här endast bedömt ett fåtal faktorer i heterogeniteten i dessa undersökningar, och potentiell bias med särskild uppmärksamhet på "förskjutningen" nedåt längs alkoholkonsumtionens kontinuum. En av de viktigaste källorna till heterogenitet, som inte bedömts här, gäller skillnader i dryckesmönster mellan de många populationer som representeras i dessa studier. "Sporadisk" alkoholkonsumtion kan i vissa kulturer betyda oregelbunden men hög alkoholkonsumtion medan det i andra avser konsumtion av en ytterst liten mängd alkohol per tillfälle. Det är uppenbart att dessa två sätt att dricka har betydelse för risken för CHD och att resultaten kan innehålla bias bara genom detta. Utan att ta alla olikheter mellan studierna och potentiella bias i beaktande utgör dock våra analyser en utmaning för detta forskningsfält att mera ingående ifrågasätta den allmänt accepterade sanningen att risken för total mortalitet eller CHD-mortalitet är högre hos nykterister. Våra viktigaste observationer är följande:

För det första är samstämmigheten mellan studierna mindre än vad man vanligen hävdar, i synnerhet för CHD hos kvinnor. Detta är en viktig observation i ett forskningsområde där det ofta hävdas att förekomsten av liknande resultat i undersökningar som genomförts i många olika kulturer är ett bevis på alkoholen "skyddande effekt". Detta utesluter inte att riskkurvans form kan *antyda* att risken är större hos nykterister, men det innebär att majoriteten av dessa undersökningar inte finner att skillnaden är statistiskt signifikant.

För det andra finns det stöd för den hypotes som framlagts av Shaper, Wannamethee och

Walker²⁵ – att en "förskjutning" mot kategorierna nykterister och sporadiskt drickande personer med ökande ålder, skröplighet och en (eller till och med en begynnande) dålig hälsa ökar sannolikheten för att man skall finna en signifikant högre risk hos nykterister. Sannolikheten för en ökad mortalitetsrisk hos nykterister var märkbart mindre om resultaten togs från undersökningar där SAB var eliminerad. När dessa rigorösa kriterier uppfyllades rapporterade knappt en fjärdedel av undersökningarna en ökad risk för total mortalitet hos nykterister och en knapp tredjedel en högre risk för CHD-mortalitet hos nykterister. Dessa resultat är inte ens i närheten av påståendet att det skulle finnas överväldigande samstämmighet mellan olika undersökningar som ger stöd för en skyddande effekt. Ironiskt nog är det mer sannolikt att de små och mellanstora undersökningarna (urvalsstorlek 15 999 eller mindre) inte belastas av SAB, och det är också mindre troligt att dessa studier finner en högre mortalitetsrisk hos nykterister. Vårt intryck är faktiskt (även om det ej visats objektivt) att de mycket mindre undersökningarna (urvalsstorlek 1 500) är äldre och, enligt vår uppfattning, av mycket högre kvalitet än de senare och större undersökningarna.

För det tredje, eftersom studiens urvalsstorlek skulle kunna förklara de statistiskt signifikanta resultaten lika lätt som variabeln SAB undersökte vi en hypotes som kan hjälpa oss fastställa om inkludandet av personer som använder alkohol sporadiskt i kategorin nykterister kunde påverka utfallet. Bland de få undersökningar där denna information fanns tillgänglig konstaterade vi att personer som använder alkohol sporadiskt inte skiljde sig signifikant från nykterister eller ofta hade en större risk för CHD i de flesta studier. Detta tyder på att denna ignorerade eller förbisedda aspekt av den tes som framlagts av Shaper med kolleger är av avsevärd vikt och delvis kan förklara varför många undersökningar

finner en större risk för CHD-mortalitet hos nykterister jämfört med personer med måttliga alkoholvanor.

För det fjärde verkar det klart att ett *samflöde* av olika faktorer måste beaktas för att avlägsna åtminstone en del förvirrande bias från kategorin nykterister och att ingen statistisk kontroll, hur omfattande den än är, kan möta den utmaningen.

För det femte illustrerar dessa resultat vikten av att i de prospektiva mortalitetsstudierna integrera forskning som dokumenterar minskad alkoholkonsumtion (som ibland resulterar i nykterhet) i takt med att människor blir äldre och mer sjukliga.²⁸⁻³¹ Begreppet "förskjutning" har upprepade gånger fastslagits i tvärsnittsundersökningar av den allmänna befolkningen och i longitudinella studier i ett flertal länder, så att högre ålder är starkt kopplad till ytterst liten eller sporadisk alkoholkonsumtion och nykterhet. Prospektiva mortalitetsundersökningar är dåligt rustade för att undersöka denna "förskjutning" med ålder, i synnerhet om de endast innehåller en "live"-mätning av alkoholvanorna. Det bästa de kan erbjuda är en specificering av olika speciella egenskaper i urvalet enligt ålder – egenskaper som i sin tur allvarligt kan försämra resultatens trovärdighet. Om så är fallet kan det vara till stor hjälp att stratifiera urvalet enligt viktiga hälsovariabler och ålder för att belysa resultaten. Statistisk kontroll kan dock inte hantera den ojämna fördelningen över olika kategorier av alkoholkonsumenter vad gäller variabler som i sig själva är de starkaste faktorerna bakom risken för dödsfall – ålder, skröplighet och dålig hälsa.

För det sjätte ger vår analys upphov till tvivel på tidigare meta-analyser och litteraturöversikter eftersom de flesta inte på ett tillfredsställande sätt har särskilt undersökningarna enligt de tre variabler som tillsammans producerar SAB. I synnerhet har de flesta undersökningarna ägnat mycket liten uppmärksamhet åt att forma en uppfattning av begrep-

pet "förskjutning" såsom det formulerats av Shaper med kolleger. Våra resultat visar att när kategorin nykterister blandas med personer som sällan dricker alkohol – en kategori som antagligen representerar människor som flyttar sig längs ett kontinuum av alkoholkonsumtion, vilket tidigare longitudinella undersökningar av den allmänna befolkningen visat – ökar sannolikheten att finna en högre dödlighetsrisk hos nykterister.

Våra resultat kan också ge upphov till ifrågasättande av den logiska grunden för att generera biologiskt trovärdiga hypoteser för "att förklara" den "skyddande effekt" som kommer från prospektiva (och andra) undersökningar. Om majoriteten av dessa undersökningar innehåller systematiska fel och om det, bland dem som inte har det, finns en övervikt av resultat som visar att mortalitetsrisken *inte* är större hos nykterister är den intellektuella grunden för att generera sådana hypoteser svag. Trovärdiga mekanismer kan man givetvis konstruera, men det är inte samma sak som faktiska utfall.

För det sjunde citeras större undersökningar ofta som fullt tillräckliga bevis för den skyddande effekten på grund av deras avancerade metodologi och blotta storlek.³⁴ Det råder inga tvivel om att deras större statistiska styrka är kopplad till sannolikheten att påträffa en högre risk hos nykterister, men dessa undersökningar eliminerar också med lägre sannolikhet SAB jämfört med mindre undersökningar. Till och med i det lilla urvalet av stora undersökningar och trots den stora sannolikheten för att de ska hitta en högre risk hos nykterister, kunde effekter av systematiska fel hos kategorin nykterister observeras i resultaten vad gällde CHD – särskilt en sådan effekt som härrörde sig från blandning av nykterister och alkoholkonsumenter. Det står klart att många forskare som genomfört dessa större undersökningar endast delvis tagit itu med utmaningen att minska bias i gruppen nykterister. Därför ger resultaten från de större un-

dersökningarna inte något starkt stöd för tanken att alkoholkonsumtion skyddar mot CHD. När större undersökningar kontaminerade kategorin nykterister med personer som dricker ibland eller sporadiskt – trots deras försök att avlägsna före detta alkoholkonsumenter eller personer med dålig hälsa ur analysen – ökade det sannolikheten för att finna en högre risk för CHD hos nykterister eftersom nykteristgruppen sannolikt innehöll personer vars konsumtion minskat på grund av skröplighet, dålig hälsa eller ett ökat bruk av mediciner. Denna viktiga aspekt av den hypotes som framlagts av Shaper med kolleger har hittills förbisetts, möjligen på grund av det faktum att begreppet hänvisar till en *gradvis* och *kontinuerlig* ”förskjutning” mot både kategorin nykterister och kategorin sporadiskt drickande personer som inträffar med stigande ålder. Med andra ord är ”förskjutningen” en produkt av den sårbarhet och de sjukdomar som hör till åldrandet.

Vissa forskare har gjort allvarliga försök att ta itu med utmaningen från Shaper, Wannamethee och Walker, som innebär att alkoholkonsumtion ändras över tid, i synnerhet med stigande ålder och de ökande problemen med dålig hälsa, skröplighet och medicinering. Faktum är att dessa förändringar i sig själva kan vara synnerligen relevanta för att förutsäga en ökad risk för dödsfall.³⁵ Trots det är försöken att ta itu med dessa utmaningar ofta bristfälliga. Våra preliminära analyser visar att om framtida undersökningar rigoröst skulle eliminera alla kända bias i kategorin nykterister så är det möjligt att man upptäcker att ökad mortalitetsrisk hos nykterister var ett villospår.

*Översättning: Hanna Lahdenperä
& redaktionen*

KÄLLOR

1. Marmot, MG Alcohol and coronary heart diseases. *International Journal of Epidemiology* 1984;13:160–167.
2. Moore RD, Pearson TA Moderate alcohol consumption and coronary artery disease. A review. *Medicine* 1986; 65: 242–267.
3. Criqui MH The reduction of coronary heart disease with light to moderate alcohol consumption: effect or artifact? *British Journal of Addiction* 1990; 85: 854–857.
4. Beaglehole R, Jackson R Alcohol, cardiovascular diseases, and all-causes of death: A review of the epidemiological evidence. *Drug and Alcohol Review* 1992; 11: 275–290.
5. Poikolainen K Alcohol and mortality: A review. *Journal of Clinical Epidemiology* 1995; 48: 455–65.
6. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, et al. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: Is the effect due to beer, wine or spirits? *BMJ* 1996; 312: 731–736.
7. Puddey IB, Rakic V, Dimmitt SB, Beilin LJ Influence of pattern of drinking on cardiovascular disease and cardiovascular risk factors – a review. *Addiction* 1999; 94: 649–663.
8. Goldberg IJ, Mosca L, Piano MR, Fisher EA Wine and your heart: A science advisory for healthcare professionals from the Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103: 472.
9. Maclure M Demonstration of deductive meta-analysis: Ethanol intake and risk of myocardial infarction. *Epidemiol. Review* 1993; 15: 328–35.
10. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V et al. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000; 95: 1505–23.
11. Boffetta P, Garfinkel L Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society Prospective Study. *Epidemiology* 1990; 1: 342–348.
12. Garfinkel L, Boffetta P, Stellman SD Alcohol and breast cancer: A cohort study. *Preventive Medicine* 1988; 17: 686–693.
13. Thun MJ, Peto R, Lopez AD et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *New England J Medicine*

1997; 337: 1705–1714.

14. Camargo CA, Hennekens CH, Gaziano JM et al. Prospective study of moderate alcohol consumption and mortality in US male physicians. *Arch Intern Med* 1997; 157: 79–85.

15. Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Alcohol consumption and mortality among women. *The New England Journal of Medicine* 1995; 332: 1245–1250.

16. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC et al. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *The New England J of Medicine* 1998; 319: 267–273.

17. Grønbaek M, Becker U, Johansen D et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease and cancer. *Ann Intern Med* 2000; 133: 411–419.

18. Grønbaek M, Deis A, Becker U, et al. Alcohol and mortality: Is there a U-shaped relation in elderly people? *Age and Aging* 1998; 27: 739–744.

19. Renaud SC, Gueguen R, Schenker J et al. Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. *Epidemiology* 1998; 9: 184–188.

20. Liao Y, McGee DL, Cao G, Cooper RS Alcohol and mortality: Findings from the National Health Interview Surveys (1988 and 1990) *American J Epidemiology* 2000; 151: 651–659.

21. Dawson D Alcohol consumption, alcohol dependence, and all-cause mortality. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2000; 24: 72–81.

22. Yuan J-M, Ross RK, Gao Y-T et al. Follow up study of moderate alcohol intake and mortality among middle aged men in Shanghai, China. *BMJ* 1997; 314:18.

23. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *The Lancet* 1991; 338: 464–468.

24. Klatsky AL, Armstrong MA, Armstrong GD Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, exdrinkers, and non-drinkers. *American J Cardiology* 1990; 66: 1237–1242.

25. Shaper AG, Wannamethee G, Walker M Alcohol and mortality in British men: Explaining the U-shaped curve. *Lancet* 1988; 2: 1267–1273.

26. Donner A, Donald A The statistical analysis of multiple binary measurements. *J. Chron dis.* 1988; 41: 899–905.

27. Liang, K-Y, Zeger SL. Longitudinal data

analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986; 73: 13–22.

28. Wannamethee G, Shaper AG Changes in drinking habits in middle-aged men. *J R Coll Gen Pract* 1988; 38: 440–442.

29. Lazarus NB, Kaplan GA, Cohen RD et al. Changes in alcohol consumption and risk of death from all-causes and ischaemic heart disease. *BMJ* 1991; 303: 553–556.

30. Fillmore KM Alcohol Use across the Life Course: A Critical Review of Seventy Years of International Longitudinal Research. Toronto, Canada: ARF Publications, 1988.

31. Shaper AG, Wannamethee G The J-shaped curve and changes in drinking habit. In: *Alcohol and Cardiovascular Diseases*. Chadwick DJ, Goode, JA, eds. Norvartis Foundation Symposium 216, pp 173–192, John Wiley and Sons, 1998.

32. Willett JB, Singer JD Investigating onset, cessation, relapse, and recovery: Why you should, and how you can, use discrete-time survival analysis to examine event occurrence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1993; 61: 952–965.

33. Blettner M et al. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *International Journal of Epidemiology* 1999; 28: 1–9.

34. Klatsky AL Alcohol, coronary disease, and hypertension. *Annual Reviews of Medicine* 1996; 47: 149–160.

34. Shaper AG, Wannamethee SG. Epidemiological confounders in the relationship between alcohol and cardiovascular disease. In: *Moderate Alcohol Consumption and cardiovascular Disease*. Edited by R Paoletti, AL Klatsky, A Poli, S Zakhari. Kluwer Academic Publishers, The Netherlands. 2000 pp 105–112.

36. Andreasson S, Allebeck P, Romelsjö Alcohol and mortality among young men: Longitudinal study of Swedish conscripts. *BMJ* 1988; 296: 1021–1025.

37. Andreasson S, Romelsjö A, Allebeck P Alcohol, social factors and mortality among young men. *BJA* 1991; 86: 877–887.

38. Romelsjö A, Leifman A Association between alcohol consumption and mortality, myocardial infarction, and stroke in 25 year follow up of 49,618 young Swedish men. *BMJ* 1999; 319: 821.

39. Andreasson W, Brandt L Mortality and morbidity related to alcohol. *Alcohol & Alcoholism* 1997; 32: 173–178.

40. Berberian KM, van Duijn CM, Hoes AW Alcohol and mortality: Results from the EOPZ follow-up study. *European J Epidemiology* 1994; 10: 587–593.
41. Blackwelder WC, Yano K, Rhoads GG et al. Alcohol and mortality: The Honolulu heart study. *The American J Medicine* 1980; 68: 164–169.
42. Goldberg IJ, Burchfiel CM, Reed DM et al. A prospective study of the health effects of alcohol consumption in middle-aged and elderly men. *Circulation* 1994; 89: 651–659.
43. Yano K, Rhoads GG, Kagan A Coffee, alcohol and risk of coronary heart disease among Japanese men living in Hawaii. *The New England Journal of Medicine* 1977; 297: 405–409.
44. Kagan A, Yano K, Rhoads, GG, McGee DL. Alcohol and cardiovascular disease: The Hawaiian experience. *Circulation* 1981; 64 (suppl. III): III-27–III-31.
45. Brenner H, Arndt V, Rothenbacher D et al. (1997) The association between alcohol consumption and all-cause mortality in a cohort of male employees in the German construction industry. *Int J Epidemiology* 1997; 26: 85–91.
46. Camacho TC, Kaplan GA, Cohen RD Alcohol consumption and mortality in Alameda County. *J Chron Dis.* 1987; 40: 229–236.
47. Gaziano JM, Gaziano TA, Glynn RJ Light-to-moderate alcohol consumption and mortality in the physicians' health study enrollment cohort. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 35: 96–105.
48. Albert CM, Manson JE, Cook NR et al. Moderate alcohol consumption and the risk of sudden cardiac death among US male physicians. *Circulation* 1999; 100: 944–950.
49. Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B et al. Seven-year changes in alcohol consumption and subsequent risk of cardiovascular disease in men. *Arch Intern Med* 2000;160: 2605–2612.
50. Carmelli D, Swan GE, Page WF, Christian JC World War II – Veteran male twins who are discordant for alcohol consumption: 24 year mortality. *American J Public Health* 1995; 85: 99–101.
51. Colditz GA, Branch LG, Lipnick RJ et al. Moderate alcohol and decreased cardiovascular mortality in an elder cohort. *American Heart Journal* 1985; 109: 886–889.
52. Criqui MH, Cowan LD, Tyroler HA et al. Lipoproteins as mediators for the effects of alcohol consumption and cigarette smoking on cardiovascular mortality: Results from the Lipid Research Clinics Follow-up Study. *American J Epidemiology* 1987; 126: 629–637.
53. Cullen KJ, Knuiman MW, Ward NJ Alcohol and mortality in Busselton, Western Australia. *American J. Epidemiology* 1993; 137: 242–248.
54. Deev A, Shestov D, Abernathy J et al. Association of alcohol consumption to mortality in middle-aged U.S. and Russian men and women. *AEP* 1998; 8: 147–153.
55. DeLabry LO, Glynn RJ, Levenson MR et al. Alcohol consumption and mortality in an American male population: Recovering the U-shaped curve – Findings from the Normative Aging Study *Journal of Studies on Alcohol* 1992; 53: 25–32.
56. Doll R, Peto R, Hall E et al. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 911–918.
57. Dyer AR, Stamler J, Paul O et al. Alcohol consumption and 17-year mortality in the Chicago Western Electric Company Study. *Preventive Medicine* 1980; 8: 78–90.
58. Farchi G, Fidanza F, Giampaoli S et al. Alcohol and survival in the Italian rural cohorts of the seven countries study. *International Journal of Epidemiology* 2000; 19: 667.
59. Fillmore KM, Golding JM, Graves KL et al. Alcohol consumption and mortality. III. Studies of female populations. *Addiction* 1998; 93: 219–229.
60. Wilsnack S, Klasen AD, Schur BE, Wilsnack R Predicting onset and chronicity of women's problem drinking: A five-year longitudinal analysis. *American Journal of Public Health* 1991; 81: 305–318.
61. Friedman LA, Kimball AW Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *American J. Epidemiology* 1986; 124: 481–489.
62. Gordon T, Kannel WB Drinking habits and cardiovascular disease: The Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 105: 667–7
63. Garland M, Hunter DJ, Colditz GA et al. Alcohol consumption in relation to breast cancer risk in a cohort of United States women 25–42 years of age. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 1999;8:1017–1021.
64. Gordon T, Doyle JT Drinking and mortality: the Albany study. *American J Epidemiology* 1987; 125: 263–270.

65. Hart CL, Smith GD, Hole DJ, Hawthorne VM Alcohol consumption and mortality from all-causes, coronary heart disease, and stroke: Results from a prospective cohort study of Scottish men with 21 years of follow up. *BMJ* 1999; 318: 1725–1729.
66. Hoffmeister H, Schelp F-P, Mensink GBM et al. The relationship between alcohol consumption, health indicators and mortality in the German population. *International J of Epidemiology* 1999; 28: 1066–1072.
67. Keil U, Chambless LE, Doring A et al. The relation of alcohol intake to coronary heart disease and all-cause mortality in a beer-drinking population. *Epidemiology* 1997; 8: 150–156.
68. Kittner SJ, Garcia-Palmieri MR, Costas R et al. Alcohol and coronary heart disease in Puerto Rico. *American J. Epidemiology*. 1983; 117: 538–550.
69. Kivela S-L, Nissinen A, Ketola A et al. Alcohol consumption and mortality in aging or aged Finnish men. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 61–68.
70. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB Alcohol and mortality: A ten-year Kaiser-Permanente experiment. *Annals of Internal Medicine* 1981; 95: 139–145.
71. Kono S, Ikeda M, Ogata M et al. The relationship between alcohol and mortality among Japanese physicians. *International J. Epidemiology* 1983; 12: 437–441.
72. Kozarevic D, Demirovic J, Gordon T et al. Drinking habits and coronary heart disease: The Yugoslavia cardiovascular disease study. *American J Epidemiology* 1982; 116: 748–758.
73. Leino EV, Romelsj o A, Shoemaker C et al. Alcohol consumption and mortality. II. Studies of male populations. *Addiction* 1998; 93: 205–218.
74. Temple MT, Leino EV Long-term outcomes of drinking: A 20-year longitudinal study of men. *British Journal of Addiction* 1989; 84: 889–899.
75. Cahalan D, Room R Problem Drinking among American Men. New Brunswick, NJ, Publication Division, Rutgers Center of Alcohol Studies, 1974.
76. Crowley JE (1982) Demographics of alcohol use among respondents of the 1982 national longitudinal survey of labor market experience of youth panel. Center for Human Resource Research, College of Administrative Science, The Ohio State University, 1982.
77. Brunswick AF Health consequences of drug use: A longitudinal study of urban black youth, in: Mednick SA, Harway M, Finello LM (eds.) *Handbook of Longitudinal Research, Vol. 2: Teenage and adult cohorts*, pp 290–314 (New York, Praeger), 1984.
78. Marmot MG, Rose G, Shipley MJ, Thomas BJ Alcohol and mortality: A U-shaped curve. *The Lancet*. March 14, 1981; 580–583.
79. Maskarinec G, Meng L, Kolonel LN Alcohol intake, body weight, and mortality in a multi-ethnic prospective cohort. *Epidemiology* 1998; 9: 654–661.
80. Mertens JR, Moos RH, Brennan (1996) Alcohol consumption, life context, and coping predict mortality among late-middle-aged drinkers and former drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1996; 20: 313–319.
81. Miller GJ, Beckles GLA, Maude GH et al. Alcohol consumption: Protection against coronary heart disease and risks to health. *Inter J. Epidemiology* 1990; 19: 923–930.
82. Paunio M, Heinonen OP, Virtamo J, et al. HDL cholesterol and mortality in Finnish men with special reference to alcohol intake. *Circulation* 1994; 90: 2909–2918.
83. Rehm J, Greenfield TK, Rogers JD Average volume of alcohol consumption, patterns of drinking, and all-cause mortality: Results from the US National Alcohol Survey. *American Journal of Epidemiology* 2001; 153: 64–71.
84. Rehm J, Fichter MM, Elton M Effects on mortality of alcohol consumption, smoking, physical activity, and close personal relationships. *Addiction* 1993; 88: 101–112.
85. Salonen JT, Puska P, Nissinen A Intake of spirits and beer and risk of myocardial infarction and death – A longitudinal study in Eastern Finland. *Journal Chronic Diseases* 1983; 36: 533–543.
86. San Jose B, Van DeMheen H, Van Oers JAM, Mackenbach JP The U-shaped curve: Various health measures and alcohol drinking patterns. *Journal of Studies on Alcohol* 1999; 60: 725–731.
87. Scherr PA, LaCroix AZ, Wallace RB et al. Light to moderate alcohol consumption and mortality in the elderly. *JAGS* 1992; 40: 651–657.
88. Semenciw RM, Morrison HI, Mao Y et al. Major risk factors for cardiovascular disease mortality in adults: Results from the Nutrition Canada Survey Cohort. *International J Epidemiology* 1988; 12: 317–324.

89. Serdula MK, Koong S-L, Williamson DF et al. Alcohol intake and subsequent mortality: Findings from the NHANES I follow-up study. *Journal Studies on Alcohol* 1995; 56: 233–239.
90. Coate D Moderate drinking and coronary heart disease mortality: Evidence from NHANES I and the NHANES I follow-up. *AJPH* 1993; 83: 888–890.
91. Rehm JT, Bondy SJ, Sempos CT et al. Alcohol consumption and coronary heart disease morbidity and mortality. *American J Epidemiology* 1997; 146: 495–501.
92. Rehm J, Sempos CT Alcohol consumption and all-cause mortality. *Addiction* 1995; 90: 471–480.
93. Fillmore KM, Kerr W, Bostrom A Disentangling transitions in drinking status, serious illness and mortality risk. Submitted for publication, 2001.
94. Shaten BJ, Kuller, LH, Neaton JD Association between baseline risk factors, cigarette smoking and CHD mortality after 10.5 years. *Preventive Medicine* 1991; 20: 655–669.
95. Simons LA, McCallum J, Friedlander Y et al. Moderate alcohol intake is associated with survival in the elderly: the Dubbo Study. *MJA* 2000; 173: 121–124.
96. Tsubono Y, Fukao A, Hisamichi S (1993) Health practices and mortality in a rural Japanese population. *Tohoku J. Exp. Med.* 1993; 171: 339–348.
97. Tsugane S, Fahey MT, Sasaki S et al. Alcohol consumption and all-cause and cancer mortality among middle-aged Japanese men: Seven year follow-up of the JPHC study cohort. *American J. Epidemiology* 1999; 150: 1201–1207.

Appendix: Undersökningarna enligt källa, utfall och ålder och kön i resultaten

Källa	TOTAL mortalitet		CHD-mortalitet	
	Signifikant högre mortalitetsrisk hos nykterister	Ej signifikant högre mortalitetsrisk hos nykterister	Signifikant högre mortalitetsrisk hos nykterister	Ej signifikant högre mortalitetsrisk hos nykterister
Andreasson et al., ^{36,37} Romelsjö & Leifman ³⁸ Swedish Conscript Study		Män 18	Har inte undersökts	Har inte undersökts
Andreasson & Brandt ³⁹ Swedish Twin Study		Estimat för åldrar: Män 18–30 Kvinnor 18–30	Har inte undersökts	Har inte undersökts
Berberian et al. ⁴⁰ The EOPZ Study.		Män 20+ Kvinnor 20+		Män 20+ Kvinnor 20+
Blackwelder et al., ⁴¹ Goldberg et al. ⁴² The Honolulu Heart Study. Kodad för Goldberg et al. Se också Yano et al. ⁴³ and Kagan et al. ⁴⁴		Män 51–64 Män 65–75	Män 51–64	Män 65–75
Boffetta & Garfinkel, ¹¹ Garfinkel et al. ¹² American Cancer Society Study I	Friska manliga respondenter 40–59 Kvinnor 30+		Friska manliga respondenter 40–59 Kvinnor 30+	
Brenner et al. ⁴⁵ German Construction Worker Study	Män 25–64		Har inte undersökts	Har inte undersökts
Camacho et al., ⁴⁶ Lazarus ²⁹ The Alameda County Study. Kodad för Camacho.		Män 35+ Kvinnor 35+		Män 35+ Kvinnor 35+
Camargo et al., ¹⁴ Gaziano et al. ⁴⁷ Physicians Study. Kodad för Camargo. Se också Albert et al., ⁴⁸ Sesso et al. ⁴⁹	Män 52–84	Män 40–52	Män 40–84	
Carmelli et al. ⁵⁰ The Veterans' Twin Study	Manliga ickerökare. Anta ålder 41–51		Manliga ickerökare. Anta ålder 41–51	
Colditz ⁵¹ The Mass Elderly Study	Män & kvinnor 66+		Män & kvinnor 66+	
Criqui et al. ⁵² Lipid Research Clinics Follow-up Study	Har inte undersökts	Har inte undersökts		Modeller med HDL & LDL Män 30+ Kvinnor 30+
Cullen et al. ⁵³ Brusselton Study	Män 40+	Kvinnor 40+		Män 40+ Kvinnor 40+
Deev et al. ⁵⁴ Russian & U.S. Collaborative Studies	Amerikanska män 40–59 Amerikanska kvinnor 40–69 Ryska kvinnor 40–69	Ryska män 40–59	Amerikanska män 40–59 Amerikanska kvinnor 40–69	Ryska män 40–59 Ryska kvinnor 40–69

	TOTAL mortalitet		CHD-mortalitet	
	Signifikant högre mortalitetsrisk ...	Ej signifikant högre mortalitetsrisk ...	Signifikant högre mortalitetsrisk ...	Ej signifikant högre mortalitetsrisk...
Delabry et al. ⁵⁵ Normative Aging Study				
		Typisk dagskonsumtion Män 28–82		Typisk dagskonsumtion Män 28–82
Doll et al. ⁵⁶ British Physicians Study				
	Ingen tidigare sjukdom Män 21–51		Ingen tidigare sjukdom Män 21–51	
Dyer et al. ⁵⁷ Western Electric Company Study				
	Män 40–55		Män 40–55	
Farchi et al. ⁵⁸ Italian Study				
		Män 45–59		
Fillmore et al. ⁵⁹ US. National Sample (Wilnsack et al.) ⁶⁰				
		Kvinnor 21+	Har inte undersökts	Har inte undersökts
Friedman & Kimball, ⁶¹ Gordon & Kannell ⁶² Framingham Study				
	Män, ickerökare 30–59	Kvinnor, ickerökare 30–59	Män, ickerökare 30–59	Kvinnor, ickerökare 30–59
Fuchs et al., ¹⁵ Stampfer et al. ¹⁶ Nurses' Study. Kodad för Fuchs. Se Garland et al. ⁶³ för operationella definitioner på alkoholkonsumtion.				
	Kvinnor 50–59	Kvinnor 34–49	Kvinnor 34–59	
Gordon & Doyle ⁶⁴ The Albany Study				
		Män 38–55		Män 38–55
Grønbæk et al. ^{17,18} The Combined Danish Study				
	Män och kvinnor 29–98		Män och kvinnor 29–98	
Hart et al. ⁶⁵ Scottish Employed Men's Study				
		Män 35–64		Män 35–64
Hoffmeister et al. ⁶⁶ German Cardiovascular Prevention Study				
	Män 29–65	Kvinnor 29–65	Kvinnor 29–65	Kvinnor 29–65
Keil et al. ⁶⁷ German MONICA Study				
	Män 45–64 Kvinnor 45–64		Har inte undersökts	Har inte undersökts
Kittner et al. ⁶⁸ Puerto Rico Study				
	Män 35–79			Män 35–59 Män 60–79
Kivela set al. ⁶⁹ Aging and Aged Study				
		Fri från CHD män 55–77		Fri från CHD män 55–77
Klatsky et al. ⁷⁰ Kaiser Study I				
	Estimat för ålder Män & kvinnor 40–50 Män & kvinnor 50–59	Estimat för ålder Män & kvinnor 60+	Estimat för ålder Män & kvinnor 40+	
Klatsky et al. ²⁴ Kaiser Study II				
	Män & kvinnor <30->=70			Utan CAD Män & kvinnor <30->=70

	TOTAL mortalitet		CHD-mortalitet	
	Signifikant högre mortalitetsrisk ...	Ej signifikant högre mortalitetsrisk ...	Signifikant högre mortalitetsrisk ...	Ej signifikant högre mortalitetsrisk...
Kono et al. ⁷¹ Japanese Physicians Study				
	Män 25–70+			Män 25–70+
Kozarevic et al. ⁷² Bosnia/Croatia Study				
	Har inte undersökts	Har inte undersökts		Inte konsekvent signifikant bland män (37–62) från stad och landsbygd
Leino et al., ⁷³ Fillmore et al. ⁵⁹ San Francisco 1964 Study (Temple & Leino ⁷⁴)				
		Män 23–88 Kvinnor 23–88		
Leino et al. ⁷³ San Francisco Study 1967 (Temple & Leino ⁷⁴)				
		Män 21–59	Har inte undersökts	Har inte undersökts
Leino et al. ⁷³ U.S. National Study 1969 (Cahalan & Room ⁷⁵)				
		Män 21–69		
Leino et al., ⁷³ Fillmore et al. ⁵⁹ U.S. National Study 1967 (Cahalan & Room ⁷⁵)				
		Män 21+ Kvinnor 21+	Har inte undersökts	Har inte undersökts
Leino et al. ⁷³ U.S. National Youth Study (Crowley ⁷⁶)				
		Män 17–25	Har inte undersökts	Har inte undersökts
Leino et al. ⁷³ Harlem Youth Study (Brunswick ⁷⁷)				
		Män 18–23	Har inte undersökts	Har inte undersökts
Liao et al., ²⁰ Dawson ²¹ NHIS Study. Kodad för Liao.				
	Kvinnor 40+	Män 40+	Män 40+ Kvinnor 40+	
Marmor et al. ⁷⁸ Whitehall Civil Servants Study Denna undersökning var särskilt svår att bedöma eftersom en kombinerad modell med multipla mortalitetsutfall testades (p<.065). Inspektion av de relativa riskerna visade dock att mortalitetsrisken kan ha varit signifikant större hos nykterister.				
	Män 40–64 ^a		Män 40–64 ^a	
Maskarinek et al. ⁷⁹ Multiethnic Hawaiian Study				
	Män 30+ Kvinnor 30+		Män 30+	Kvinnor 30+
Mertens et al. ⁸⁰ Health Services Study				
	Män & kvinnor 55–65			
Miller et al. ⁸¹ Trinidad Study				
	Män 35–69		Män 35–69	
Paunio et al. ⁸² ATBC Study				
		Män 50–69	Män 50–69	
Rehm et al. ⁸³ Alcohol Research Group Study				
		Män 18+ Kvinnor 18+	Har inte undersökts	Har inte undersökts
Rehm et al. ⁸⁴ Upper Bavarian Study				
		Män 30–69 Kvinnor 30–69		Män & kvinnor 30–69
Renaud et al. ¹⁹ French Study				
	Män 40–60		Män 40–60	

	TOTAL mortalitet		CHD-mortalitet	
	Signifikant högre mortalitetsrisk ...	Ej signifikant högre mortalitetsrisk ...	Signifikant högre mortalitetsrisk ...	Ej signifikant högre mortalitetsrisk...
Rimm et al. ²³ Health Professionals Study				
	Har inte undersökts	Har inte undersökts		Män 40–75
Salonen et al. ⁸⁵ Eastern Finland Study				
	Män 50–59	Män 30–49	Män 50–59	Män 30–49
San Jose et al. ⁸⁶ GLOBE Study				
		Män & kvinnor 14–74	Har inte undersökts	Har inte undersökts
Scherr et al. ⁸⁷ The EPESE Study				
	Män & kvinnor Östra Boston 65+ New Haven 65+	Män & kvinnor Iowa 65+	Män & kvinnor Östra Boston 65+ New Haven 65+	Män & kvinnor Iowa 65+
Semenciw et al. ⁸⁸ Nutrition Canada Survey				
	Har inte undersökts	Har inte undersökts		Män 35–79 Kvinnor 35–79
Serdula et al. ⁸⁹ NHANES Study. Kodad för Serdula, men denna undersökning har rapporterats flera gånger med olika antaganden och utfall – Coate, ⁹⁰ Rehm et al., ⁹¹ Rehm & Sempos, ⁹² Fillmore et al. ⁹³				
		Män 40–64 Män 65+ Kvinnor 40–64 Kvinnor 65+		Män 40–64 Män 65+ Kvinnor 40–64 [Kvinnor 65+ för få för analys]
Shaper et al. ²⁵ British Regional Heart Study. Ett flertal publikationer. Se också, Shaper & Wannamethee, ³¹ Wannamethee & Shaper. ²⁸				
		Utan förut existerande CHC Män 40–59		Utan förut existerande CHC Män 40–59
Shaten et al. ⁹⁴ MRFIT Study				
	Har inte undersökts	Har inte undersökts	Män, ickerökare 35–57	
Simmons et al. ⁹⁵ Dubbo Study				
	Män 60–75 Kvinnor 60+			
Thun et al. ¹³ American Cancer Society Study II				
	Män & kvinnor 60–79	Män & kvinnor 30–59	Män 30–104 Kvinnor 30–104	
Tsubono et al. ⁹⁶ Rural Japanese Study				
		Män & kvinnor 40+	Har inte undersökts	Har inte undersökts
Tsugane et al. ⁹⁷ JPHC Study				
	Män, ickerökare 40–59		Har inte undersökts	Har inte undersökts
Yuan et al. ²² (1997) Chinese Study				
	Män 45–64, personer med allvarlig sjukdom undantagna		Män 45–64	