

Måttlig alkoholkonsumtion ger ingen positiv hälsoeffekt

EN KRITISK FORSKNINGSPANALYS

Under de senaste 40 åren har en rad studier funnit ett samband mellan måttlig alkoholkonsumtion och minskad dödlighet, särskilt minskad risk för hjärt-kärlsjukdom [1]. I denna artikel granskas det vetenskapliga underlaget för dessa skyddande effekter av måttlig alkoholkonsumtion, »lågdoskonsumtion«. Artikeln utgår från en rapport som vi publicerade i december 2014 [2].

Med måttlig alkoholkonsumtion avses i litteraturen allt från mycket obetydlig konsumtion, enstaka glas alkohol per vecka eller mer sporadiskt till 3-4 glas alkohol per dag. Någon enighet om definitionen av detta begrepp finns inte. I många länder finns dock riktlinjer där måttligt drickande anges som lågriskkonsumtion. Riskgränserna har på senare år blivit mer likartade mellan länderna [3]. I Sverige exempelvis menas med lågriskkonsumtion högst 14 (män) respektive 9 (kvinnor) standardglas (12 g alkohol per glas) per vecka eller intag av högst 4 standardglas (män) respektive 3 standardglas (kvinnor) vid samma tillfälle [3].

Under senare år har flera tveksamheter uttryckts rörande metodiken i de observationsstudier som utgör evidensbasen för alkoholens positiva hälsoeffekt.

Sven Andréasson, professor, överläkare, institutionen för folkhälsovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm
● sven.andreasson@sl.se

Tanya Chikritzhs, professor, Curtin University, National Drug Research Institute, Perth, Western Australia, Australien

Frida Dangardt, med dr, leg läkare, Sahlgrenska akademien; Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg; University College, London, Storbritannien

Harold Holder, senior scientist emeritus, Prevention Research Center, Pacific Institute for Research and Evaluation, Oakland, Kalifornien, USA

Timothy Naimi, MD, MPH, Boston Medical Center, Section on General Internal Medicine; Boston University Schools of Medicine and Public Health, USA

Tim Stockwell, director, scientist, Centre for Addictions Research of BC, University of Victoria; British Columbia, Kanada

Evidensbasen består helt av icke-randomiserade studier. Även om det numera finns ett stort antal sådana studier, delar de alla de ofrånkomliga metodologiska begränsningar som observationsstudier innebär, framför allt att exponeringen inte är randomiserad.

Uppfattningen att måttligt drickande skulle ha positiva hälsoeffekter har haft ett stort genomslag inom alkoholområdet, med implikationer för såväl kliniker som beslutsfattare.

Som ett exempel på det senare hävdade generaladvokaten Michael Elmer i det sk Franzén-målet i EU-domstolen 1997 att svenska statens argument för Systembolagets detaljhandelsmonopol på alkohol undergrävdes av forskning som visade att måttlig alkoholkonsumtion var hälsosam.

Begränsningar i befintliga observationsstudier

Observationsstudier är i allmänhet otillräckliga för att styrka kausalitet, även om viktiga undantag finns, exempelvis inom tobaksområdet, särskilt sambandet mellan rökning och lungcancer. Tobaksstudierna uppfyller dock i högre grad än alkoholstudierna de kriterier som talar för kausala samband, ursprungligen formulerade av Bradford Hill [4], som vi i allmänhet tillämpar för att bedöma kausalitetsfrågan i observationsstudier. Dit hör särskilt effektstorlekarna, den kliniska plausibiliteten och de biologiska mekanismerna.

Inom alkoholområdet saknas randomiserade kontrollerade studier med mortalitet eller morbiditet som utfallsmått, troligen eftersom sådana studier är förenade med stora praktiska och möjligen också etiska problem. Oavsett orsak utgör detta en betydande begränsning.

I allmänhet brukar resultat från observationsstudier kunna bekräftas i randomiserade kontrollerade studier [5]. Detta är dock inte alltid fallet [6-10]. Hormonersättning är ett särskilt slående exempel. Ett stort antal (fler än de vi nu diskuterar inom alkoholforskningen) välgjorda observationsstudier av ledande epidemiologer talade för en 40-procentig minskning av hjärtinfarkter bland postmenopausala kvinnor som fick hormonersättning. När randomiserade kontrollerade studier genomfördes fann man dock inga effekter [8].

Förväxlingsfaktorer i studier av alkoholkonsumtion

Förväxlingsfaktorer utgör allvarliga problem i studier av alkoholkonsumtion och hjärt-kärlsjukdom. Europeiska och nordamerikanska studier har visat att flertalet kardiovaskulära riskfaktorer är vanligare och mer uttalade bland dem som inte dricker alkohol än bland måttlighetskonsumenter [11-15].

I flertalet studier försöker man kontrollera för dessa skillnader, men det är inte alltid man samlat in data om relevanta möjliga förväxlingsfaktorer. Ibland saknas även de allmänt erkända traditionella riskfaktorerna [16].

Problemet är att även om man försöker kontrollera för ett stort antal riskfaktorer är risken ändå stor att betydande förväxlingsfaktorer kvarstår. Dessa medför troligen att resultaten snedvrids till fördel för måttlighetskonsumenter på så sätt att de förefaller ha bättre hälsa.

Därutöver förefaller också måttligt drickande vara

HUVUDBUDSKAP

- Det vetenskapliga stödet för skyddande hälsoeffekter av måttligt drickande är svagare än vad som i allmänhet uppfattas.
- Inga randomiserade kontrollerade studier har påvisat positiva effekter. Observationsstudier begränsas av metodologiska problem, främst förväxlingsfaktorer och felklassificering.
- Rådgivning till patienter liksom allmänna folkhälsoriktlinjer bör dels avråda från alkoholkonsumtion bland de patienter som inte börjat dricka, dels rekommendera minskad konsumtion bland högkonsumenter.
- Frånvaron av positiva hälsoeffekter stärker argumenten för effektiva alkoholpolitiska åtgärder, i första hand sådana som begränsar alkoholens ekonomiska och fysiska tillgänglighet.

en markör för allmänt välbefinnande, vilket uttrycks i termer av välstånd, utbildning, sociala nätverk, hemförhållanden, psykisk hälsa, fritidsaktiviteter, tandhälsa m m [11, 17, 18]. Dessa förhållanden är viktiga determinanter för dödlighet, och få av dem kan rimligen förklaras av alkoholkonsumtionen i sig [19]. Eftersom det inte finns något troligt kausalsamband mellan t ex utbildningsnivå och alkoholkonsumtion, ter det sig troligt att måttligt drickande är en återspeglning av allmänt välbefinnande och god hälsa – inte dess orsak.

I en stor svensk värnpliktsstudie med 50 000 unga män fann man att icke-konsumenter avvek från måttlighetsdrickare i en rad psykosociala avseenden [20]. Det rörde sig här om unga män som inte tidigare varit alkoholkonsumenter. Det är annars ett vanligt problem i alkoholstudier att man har bristande kunskap om deltagarnas tidigare alkoholvanor. Icke-konsumenterna hade lägre emotionell kontroll, var mer osäkra i sällskap med andra, beskrev sig som mindre populära i skolan, hade färre vänner och var mer oroliga. För alla dessa variabler sågs U-formade kurvor då de sattes i samband med nivån på alkoholkonsumtionen. Icke-konsumenter hade också högre grad av psykopatologi.

Sambandet mellan olika riskfaktorer och hälsa påverkas av såväl biologiska som psykosociala faktorer. För olika sjukdomar ses olika riskfunktioner, vilket tar sig uttryck i olika form på de kurvor som beskriver dessa samband. Sambanden kan t ex vara linjära (vilket är fallet för sambandet mellan alkoholkonsumtion och cancer) eller exponentiella (vilket är fallet för sambandet med levercirros). J- eller U-formade kurvor kan återspegla en positiv hälsoeffekt vid liten eller måttlig exponering. Svårigheterna är dock större i dessa fall att avgöra hur stort bidraget från biologiska respektive psykosociala faktorer är och därmed riskfunktionens utseende.

Ett flertal psykosociala förväxlingsfaktorer är överrepresenterade bland icke-konsumenter, t ex psykisk ohälsa, ohälsosamma levnadsvanor, brister i socialt stöd m m [11].

Det ska noteras att ett J- eller U-format samband beskrivits mellan alkoholkonsumtion och ett stort antal sjukdomar; detta gäller bl a vanlig förkylning, hörselnedsättning, esofagus cancer etc – och även levercirros [21].

Det finns därför skäl att misstänka att det här finns återkommande problem med psykosociala förväxlingsfaktorer.

»Inom alkoholforskningen uppstår ofta problem vid klassificering av personer som konsument eller icke-konsument ...«

Felklassificering av konsument och icke-konsument
Inom alkoholforskningen uppstår ofta problem vid klassificering av personer som konsument eller

icke-konsument, vilket kan ge upphov till snedvridning av jämförelser och resultat. Oftast leder sådan snedvridning till att måttlighetskonsumenter förefaller friskare än de egentligen är i jämförelse med icke-konsumenter.

Det mest välkända exemplet på sådan snedvridning är »sick quitter«-effekt, där tidigare konsumenter blandas med livslånga icke-konsumenter. Eftersom de som slutat dricka alkohol har betydligt större hälsoproblem, leder denna sammanblandning till att icke-konsumentgruppen ser sjukare ut än den annars skulle vara och måttlighetskonsumenterna friskare än de annars skulle vara.

»Felklassificering är dessvärre mer regel än undantag inom detta forskningsområde ...«

Det finns en rad andra exempel på felklassificering som snedvrider resultaten i denna forskning. Epidemiologer är beroende av att studiedeltagare kan återge sin alkoholkonsumtion korrekt. Det är dock väl känt från många studier att människor i allmänhet underskattar eller felrapporterar sin konsumtion, vilket bidrar till att en korrekt klassificering av konsumenter och icke-konsumenter försvåras [22].

Det är också väl känt att människor med stigande ålder och skröplighet tenderar att antingen sluta dricka alkohol helt eller bara dricka vid enstaka tillfällen. Ofta kategoriseras dessa personer med låg sporadisk konsumtion som icke-konsumenter. Detta skapar en snedvridning, eftersom icke-konsumtionsgruppen därmed framstår som sjukare och måttlighetsdrickarna som friskare i jämförelse.

När studier i efterhand har justerats för denna felkälla har så gott som hela den skyddande effekten av måttligt drickande försvunnit [23].

Felklassificering är dessvärre mer regel än undantag inom detta forskningsområde [16].

Nya resultat från epidemiologisk forskning

På senare år har det publicerats en rad studier som är av betydelse för vår bild av alkoholens hälsoeffekter. Här är några exempel.

Ökad per capita-konsumtion av alkohol leder inte till minskad hjärt-kärlsjukdom. Om det fanns en betydande hjärtskyddande effekt av måttlig alkoholkonsumtion, borde dödligheten på nationell nivå påverkas av förändringar i totalkonsumtionen av alkohol på nationell nivå. Det har dock inte gått att påvisa några samband mellan per capita-konsumtion av alkohol och hjärt-kärldödlighet i studier runt om i världen [24-30].

Den skyddande effekten ses inte i kulturer där majoriteten inte dricker, exempelvis i en rad etniska grupper i USA eller i Indien eller Kina [29-33]. Detta skulle kunna tala för att måttlig alkoholkonsumtion är relaterad

till sociala och kulturella faktorer och att måttlig konsumtion är en markör för god hälsa snarare än en orsak till sänkt risk för hjärt-kärlsjukdom.

Betydelsen av konkurrerande dödsorsaker under livsförloppet diskuteras i en rapport från den stora studien EPIC (European prospective investigation into cancer) [34]. Bland unga finns en större risk att omkomma i olycksfall, medan dödsfall i hjärt-kärlsjukdomar främst inträffar senare i livet. Genom att bara beakta en kategori dödsorsaker åt gången utan att ta hänsyn till andra konkurrerande dödsorsaker i ett annat skede av livet kan resultaten snedvridas. Eftersom alkoholkonsumenter har ökad risk att dö av alkoholrelaterade orsaker tidigare i livet, återstår färre i gruppen som kan utveckla hjärt-kärlsjukdom. Detta kan skapa ett falskt intryck att risken för hjärt-kärlsjukdom är lägre i denna grupp.

»Med stigande alkoholkonsumtion ses dock sämre kärhälsa. Minst tecken på ateroskleros finner man bland icke-konsumenter ...«

Biologiska skyddsmekanismer ifrågasätts nu

HDL-kolesterol. Att måttligt drickande höjer nivån av HDL-kolesterol har varit den mest övertygande förklaringen till den skyddande effekten. Dock har den hjärtskyddande effekten kommit att ifrågasättas på senare år. En metaanalys av studier på blodfettssänkande mediciner som statiner har visat att de inte hade någon oberoende effekt på dödlighet i hjärt-kärlsjukdom när man kontrollerade för medicinernas effekt på det skadliga kolesterolet, LDL [35].

Metaanalyser av försök med mediciner som höjer nivåerna av det goda kolesterolet har inte heller gett förväntat resultat [36]. Vidare finner man från studier baserade på mendelsk randomisering, i detta fall utgående från en genetisk variant som höjer HDL-nivån, ingen effekt av högre HDL-nivåer på risken för hjärtinfarkt [37].

Kärhälsa. Biomarkörer som HDL-kolesterol tros verka genom att förbättra kärhälsa och minska ateroskleros. Med stigande alkoholkonsumtion ses dock sämre kärhälsa. Minst tecken på ateroskleros finner man bland icke-konsumenter [38, 39].

Blodtryck. Även om flertalet observationsstudier finner ett linjärt samband mellan alkoholkonsumtion och hypertoni [40], har en del studier funnit en J-formad kurva med lägre blodtryck bland måttlighetskonsumenter [41, 42].

I en metaanalys av mendelsk randomiserade studier, som baserades på en genetisk variant relaterad till låg alkoholkonsumtion, finner man dock ett linjärt samband, med lägst blodtryck bland icke-konsumenter [43].

Mendelsk randomisering – viktigt metodtillskott

Eftersom randomiserade kontrollerade studier är svåra eller omöjliga att genomföra inom många områden, erbjuder sk mendelskt randomiserade studier ett intressant alternativ. Inom epidemiologin växer nu antalet sådana studier snabbt, eftersom de i stor utsträckning kan minimera de metodproblem som observationsstudier ofrånkomligen dras med, framför allt i form av förväxlingsfaktorer och felklassificering. Man utnyttjar här slumpmässigt uppkomna genetiska varianter som leder till viktiga skillnader i bl a enzymaktiviteter.

Inom alkoholområdet publicerades nyligen en sådan studie baserad på en metaanalys av 56 studier med över 260 000 försökspersoner [44]. I studien fann man att grupper med genetiskt betingad ineffektiv alkoholmetabolism, som till följd av denna drack mindre alkohol, också hade lägre – inte högre – dödlighet i hjärt-kärlsjukdom. Denna effekt observerades bland deltagare med låg till måttlig alkoholkonsumtion. Om den skyddande effekten av måttligt drickande var reell, borde de lågkonsumerande individerna ha högre risk.

Något samband mellan denna genetiska variant bland icke-konsumenter och dödlighet kunde inte påvisas. Detta talar för att denna genetiska variant inte påverkar hjärt-kärlsjukdom på annat vis än genom sin effekt på alkoholkonsumtion.

Även om mendelsk randomisering inte är invändningsfri [45], lika lite som observationsstudier eller randomiserade studier, är den ett viktigt tillskott i metodarsenalerna.

Långtgående slutsatser kan inte motiveras

Vi konstaterar i denna artikel att ett stort antal epidemiologiska studier har beskrivit U- eller J-formade kurvor, liksom ett antal systematiska översikter. Vi har inte gjort någon ny systematisk litteraturoversikt eller metaanalys. En sådan hade med stor säkerhet funnit samma sak.

Problemet är att alla de observationsstudier som ingår i översikterna lider av samma inneboende begränsningar, som är ofrånkomliga i observationsstudier. Detta illustrerar att även ett stort antal studier av detta slag kan vara konsekvent missvisande. En ny översikt eller metaanalys skulle därför sannolikt inte tillföra ny kunskap.

»Vi har också funnit att ny epidemiologisk metodik, mendelsk randomisering, inte visar några skyddande effekter av måttligt drickande.«

Vårt syfte har i stället varit att kritiskt granska den vetenskapliga litteraturen inom området. Vi har då pekat på metodologiska svagheter i genomförda studier. Vi har också beskrivit ny kunskap som ifrågasätter de hittills antagna mekanismerna bakom de skyddande effekterna. Slutligen har vi klargjort att de

skyddande effekterna i stor utsträckning är sammanvävda med sociala och kulturella faktorer.

Vi har också funnit att ny epidemiologisk metodik, mendelsk randomisering, inte visar några skyddande effekter av måttligt drickande.

Vår slutsats är att det vetenskapliga stödet för skyddande hälsoeffekter av måttlig alkoholkonsumtion är svagare än vad som i allmänhet har uppfattats och inte motiverar de långtgående slutsatser som dragits. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Den rapport som denna artikel utgår från utarbetades på uppdrag av Svenska läkaresällskapet och IOGT/NTO.
- IOGT/NTO bekostade resor och uppehälle för ett arbetsmöte där denna rapport utarbetades.

Citera som: *Läkartidningen. 2016;113:DUWS*

SUMMARY

The evidence for the beneficial health effects of moderate drinking is weaker than commonly perceived. No randomised controlled trials have been done. Observational studies suffer from unavoidable methodological limitations, chiefly from confounding and misclassification. Clinical advice to patients as well as public health recommendations should discourage initiation of alcohol consumption, as well as recommend the reduction of excessive drinking. The absence of health benefits strengthens the arguments for effective population-level policies, e.g. raising alcohol prices and restricting the physical availability of alcohol.

REFERENSER

- Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, et al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671.
- Alcohol and Society 2014. Theme: The effects of low-dose alcohol consumption. A research report from IOGT-NTO and the Swedish Society of Medicine. Stockholm: IOGT-NTO, Svenska Läkaresällskapet; 2014. <http://urn.kb.se/resolve?urn=URN:NBN:se:iogt-2014-aos-en>
- Allebeck P, Espman E, Andreasson S. Expertgrupp skulle kunna skapa konsensus och bra genomslag. Svenska riktlinjer för lägriskbruk av alkohol behövs. *Läkartidning*. 2013;110:138-9.
- Bradford Hill A. Principles of medical statistics. London: The Lancet Limited; 1937.
- Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):MR000034.
- Greenberg ER. Antioxidant vitamins, cancer, and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996;334:1189-90.
- Blacker D. Mild cognitive impairment - no benefit from vitamin E, little from donepezil. *N Engl J Med*. 2005;352:2439-41.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
- Yaffe K. Hormone therapy and the brain: déjà vu all over again? *JAMA*. 2003;289:2717-9.
- Anderson JL. Infection, antibiotics, and atherothrombosis - end of the road or new beginnings? *N Engl J Med*. 2005;352:1706-9.
- Naimi TS, Brown DW, Brewer RD, et al. Cardiovascular risk factors and confounders among nondrinking and moderate-drinking U.S. adults. *Am J Prev Med*. 2005;28:369-73.
- Wannamethee G, Shaper AG. Men who do not drink: a report from the British Regional Heart Study. *Int J Epidemiol*. 1988;17:307-16.
- Ng Fat L, Shelton N. Associations between self-reported illness and non-drinking in young adults. *Addiction*. 2012;107(9):1612-20.
- Camacho TC, Kaplan GA, Cohen RD. Alcohol consumption and mortality in Alameda County. *J Chronic Dis*. 1987;40(3):229-36.
- Naimi TS, Xuan Z, Brown DW, et al. Confounding and studies of »moderate« alcohol consumption: the case of drinking frequency and implications for low-risk drinking guidelines. *Addiction*. 2013;108(9):1534-43.
- Stockwell T, Greer A, Fillmore K, et al. How good is the science? *BMJ*. 2012;344:e2276.
- Hansel B, Thomas F, Pannier B, et al. Relationship between alcohol intake, health and social status in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;64:561-8.
- Rundberg J, Nilsson PM, Samsioe G, et al. Alcohol use and early mortality in Swedish middle-aged women: nine-year follow-up of the Women's Health in Lund Area study. *Scand J Public Health*. 2014;42:344-8.
- Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet*. 2005;365:1005-6.
- Leifman H, Kühnlhorn E, Allebeck P, et al. Abstinence in late adolescence - antecedents and covariates to a sober lifestyle and its consequences. *Soc Sci Med*. 1995;41:113-21.
- Fekjaer HO. Alcohol - a universal preventive agent? A critical analysis. *Addiction*. 2013;108(12):2051-7.
- Caldwell T, Rodgers B, Power C, et al. Drinking histories of self-identified lifetime abstainers and occasional drinkers: findings from the 1958 British Birth Cohort study. *Alcohol Alcohol*. 2006;41:650-4.
- Fillmore KM, Kerr WC, Stockwell T, et al. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies. *Addict Res Theory*. 2006;14: 101-32.
- Hemström O. Per capita alcohol consumption and ischaemic heart disease mortality. *Addiction*. 2001;96(Suppl 1):S93-112.
- Ramstedt M. Is alcohol good or bad for Canadian hearts? A time-series analysis of the link between alcohol consumption and IHD mortality. *Drug Alcohol Rev*. 2006;25(4):315-20.
- Kerr WC, Karriker-Jaffe K, Subbaraman M, et al. Per capita alcohol consumption and ischemic heart disease mortality in a panel of US states from 1950 to 2002. *Addiction*. 2011;106(2):313-22.
- Skog OJ. Methodological problems in the analysis of temporal covariation between alcohol consumption and ischemic heart disease. *Br J Addict*. 1983;78(2):157-72.
- Pun VC, Lin H, Kim JH, et al. Impacts of alcohol duty reductions on cardiovascular mortality among elderly Chinese: a 10-year time series analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2013;67(6):514-8.
- Fuchs FD, Chambless LE, Folsom AR, et al. Association between alcoholic beverage consumption and incidence of coronary heart disease in whites and blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160:466-74.
- Kerr WC, Greenfield TK, Bond J, et al. Racial and ethnic differences in all-cause mortality risk according to alcohol consumption patterns in the National Alcohol Surveys. *Am J Epidemiol*. 2011;174(7):769-78.
- Zhou X, Li C, Xu W, et al. Relation of alcohol consumption to angiographically proved coronary artery disease in Chinese men. *Am J Cardiol*. 2010;106(8):1101-3.
- Schooling CM, Sun W, Ho SY, et al. Moderate alcohol use and mortality from ischaemic heart disease: a prospective study in older Chinese people. *PLoS One*. 2008;3(6):e2370.
- Roy A, Prabhakaran D, Jeemon P, et al. Impact of alcohol on coronary heart disease in Indian men. *Atherosclerosis*. 2010;210:531-5.
- Bergmann M, Rehm J, Klipstein-Grobusch K, et al. The association of pattern of lifetime alcohol-use and cause of death in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Int J Epidemiol*. 2013;42(6): 1772-90.
- Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ*. 2009;338:b92.
- Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al; dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2089-99.
- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380(9841):572-80.
- Pletcher MJ, Varosy P, Kiefe CI, et al. Alcohol consumption, binge drinking, and early coronary calcification: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Epidemiol*. 2005;161(5):423-33.
- Juonala M, Viikari JS, Kähönen M, et al. Alcohol consumption is directly associated with carotid intima-media thickness in Finnish young adults. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):e93-8.
- Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med*. 2004;38(5):613-9.
- Patel R, Lawlor DA, Whincup P, et al. The detection, treatment and control of high blood pressure in older British adults: cross-sectional findings from the British Women's Heart and Health Study and the British Regional Heart Study. *J Hum Hypertens*. 2005;20(10):733-41.
- Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, et al. Alcohol consumption and the incidence of hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension*. 2001;37:1242-50.
- Chen L, Davey Smith G, Harbord RM, et al. Alcohol intake and blood pressure: a systematic review implementing a Mendelian randomisation approach. *PLoS Med*. 2008;5(3):e52.
- Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al; Interaction Consortium. Association between alcohol and cardiovascular diseases: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2014;349:g4164.
- Glymour MM. Alcohol and cardiovascular disease. *BMJ*. 2014;349:g4334.