

Alkohol og livsstilssygdomme



Motions- og
Ernæringsrådet



Alkohol og livsstilssygdomme

En rapport fra Motions- og Ernæringsrådet

Af

Kjeld Hermansen

Erik Berg Schmidt

Anne Tjønneland

Janne S. Tolstrup

Morten Grønbæk

Alkohol og livsstilssygdomme

Grafisk produktion: Boje & Mobeck as

Publikationsår: 2007

Publ. nr. 4 – Motions- og Ernæringsrådet

Pris: 75,- kr. ekskl. moms.

Indholdsfortegnelse

Forord.....	9
Resumé	11
Summary.....	15
Kommissorium.....	19
1. Alkoholindtaget i Danmark.....	21
1.1 Introduktion	21
1.2 Alkoholforbruget i Danmark	21
1.2.1 Salgstal.....	22
1.2.2 Individniveau - hvem drikker over genstandsgrænserne?	23
1.2.3 Udvikling over tid	23
1.2.4 Hvem drikker mest?	24
1.2.5 International sammenligning.....	24
2. De officielle genstandsgrænser i Danmark	25
2.1 Hvorfor maksimumgrænser og ikke et anbefalet forbrug?.....	25
2.2 Vurdering af maksimumgrænser	25
2.3 Genstandsgrænserne	28
2.4 Alkohol, sygelighed og dødelighed.....	30
2.5 Fejlkilder ved de epidemiologiske undersøgelser og data.....	31

3.	Alkohol og fedme	33
3.1	Alkohol og appetitregulering	33
3.2	Alkohol og energiomsætning	34
3.3	Alkohol og fedme.....	34
3.4	Delkonklusion.....	35
4.	Alkohol og type 2-diabetes	37
4.1	Association mellem alkoholindtag og forekomst af type 2-diabetes ..	38
4.2	Alkohols akutte indflydelse på glukoseomsætningen	39
4.3	Alkohols indflydelse på blodglukoseregulation ved type 2-diabetes .	40
4.3.1	Studier over den akutte effekt af alkohol	40
4.3.2	Studier over kronisk højt alkoholindtag.....	42
4.4	Delkonklusion.....	42
5.	Alkohol og hjerte-kar-sygdom	43
5.1	Alkohol og den aterosklerotiske proces.....	43
5.2	Alkohol og hjertesygdom	43
5.3	Typer af alkohol og hjertesygdom	44
5.4	Drikkemønster og hjertesygdom	45
5.5	Alkohol og stroke	45

5.6	Alkohols effekt på risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom	47
5.6.1	Lipider	47
5.6.2	Blodtryk	47
5.6.3	Hæmostase	48
5.6.4	Endotel	49
5.6.5	Inflammation	49
5.6.6	Glukose/insulin	49
5.6.7	Andet	49
5.7	Delkonklusion	49
6.	Kræft	51
6.1	Mekanismer og eksperimentelle data	51
6.2	Kræft i mundhule, svælg og spiserør	52
6.3	Kræft i mavesækken	53
6.4	Kræft i leveren	53
6.5	Kræft i bugspytkirtlen	54
6.6	Kræft i tyk- og endetarm	54
6.7	Kræft i brystet	56
6.8	Kræft i lungerne	57
6.9	Kræft i prostata	58
6.10	Andre kræftformer	58
6.11	Delkonklusion	58

7.	Konklusion	61
7.1	Unge	61
7.1.1	Unge kvinder	61
7.1.2	Unge mænd	62
7.2	Midaldrende og ældre.....	62
7.2.1	Midaldrende og ældre kvinder	62
7.2.2	Midaldrende og ældre mænd	63
8.	Ordliste	65
9.	Referencer.....	71
10.	Bilag	91
	Bilag 1. Interessekonflikterklæring	

Forord

Der er ingen tvivl om, at et alkoholforbrug over genstandsgrænserne, som lyder på maksimalt 14 genstande om ugen for kvinder og 21 for mænd, medfører en øget risiko for en lang række somatiske og psykiske lidelser. Det er grunden til, at Sundhedsstyrelsen i effektive kampagner i mere end 15 år har udbredt dette budskab, senest suppleret med en opfordring om at holde det daglige forbrug under 5 genstande. Det er dog muligt, at der er grupper i befolkningen, for hvilke alkoholindtag i moderate mængder kan være gavnligt.

Det har således været nævnt, både i den videnskabelige og populærvidenskabelige litteratur de seneste 10 år, at alkohol - herunder særligt rødvin - er sundhedsfremmende. Denne påstand bruges ofte som et argument for at vedligeholde et moderat alkoholforbrug og til tider at definere "moderat" meget liberalt. Der foreligger da også talrige videnskabelige studier, som har undersøgt effekten på risikoen for livsstilssygdomme af et moderat alkoholindtag - dvs. et indtag inden for Sundhedsstyrelsens genstandsgrænser. Men der savnes et samlet overblik over, hvorvidt effekten af et sådant moderat alkoholindtag varierer efter a) typen af drikkevarer (rødvin, øl, spiritus etc.), b) hvor ofte der drikkes samt c) personens køn og alder.

Motions- og Ernæringsrådet nedsatte i foråret 2006 en arbejdsgruppe, som skulle vurdere, hvad der er det optimale niveau og mønster for alkoholindtag inden for genstandsgrænserne. Det gælder for såvel mænd som kvinder i forskellige aldersgrupper i forhold til livsstilssygdommene fedme, type 2-diabetes, hjerte-kar-sygdom og kræft.

Litteraturgennemgangen er primært baseret på de studier, som har undersøgt effekten af et moderat alkoholindtag blandt voksne. Rapporten fokuserer på risikoen af alkoholindtag for udvikling af de nævnte livsstilssygdomme.

Motions- og Ernæringsrådet håber, at rapporten vil blive brugt som en støtte til at optimere og differentiere rådgivningen om alkohol.

Morten Grønbæk
Formand

Resumé

Danskere har et højt forbrug af alkohol i forhold til indbyggerne i flere andre nordiske og europæiske lande. Der er store udsving i forbruget inden for forskellige aldersgrupper, køn, socialklasser samt mht. hvilken type drikkevarer (øl, vin, spiritus etc.), der indtages. Danske mænd drikker langt mere end kvinder, og de, der drikker for meget, findes især blandt de 16-24-årige, men også de 45-66-årige har et højt ugentligt forbrug. Samtidig er der en social skævhed i andelen af danskere, der overskrider genstandsgrænserne, idet personer med længst uddannelse drikker mest.

Genstandsgrænser skal forstås som en øvre grænse for et alkoholforbrug, der ikke er skadeligt, og de er i Danmark på højst 21 genstande om ugen for mænd og højst 14 genstande om ugen for kvinder. Disse maksimumniveauer er fastsat ud fra en afvejning af både de positive og negative virkninger, som alkoholindtag har på risikoen for død og udviklingen af alvorlige fysiske sygdomme, som f.eks. hjerte-kar-sygdomme og kræft. Det tyder dog på, at forskellige niveauer af alkoholindtag inden for genstandsgrænserne samt forskellige drikkemønstre har forskellige sundhedsmæssige effekter, afhængigt af alder, køn og typen af alkohol.

Der er grund til at tro, at alkohol kan være forbundet med øget risiko for fedme, idet alkohol er meget energiholdigt (30 kJ/g). Samtidig påvirker alkohol alle dele af energibalancen. Alkohol er ikke appetitstillende, men omvendt øger den forbrændingen. Resultater fra epidemiologiske studier om sammenhængen mellem alkoholindtag og fedme er dog langt fra entydige. Det ser ikke ud til, at alkohol i mindre og moderate mængder er en væsentlig risikofaktor for fedmeudvikling. Drikkemønstret synes derimod at være af betydning. Det er vist, at personer, som fordeler alkoholen over flere af ugens dage, er slankere end personer, som drikker den samme mængde alkohol, fordelt på færre dage.

Alkoholindtagelse ser ud til at være associeret med en beskyttelse mod udvikling af type 2-diabetes. I de fleste studier findes en U-formet relation mellem alkoholindtagelse og incidensen af type 2-diabetes. Således ser det ud til, at personer med moderat alkoholindtagelse har den laveste risiko for diabetes, mens personer med ingen eller stor alkoholindtagelse har en højere risiko. Den laveste risiko for diabetes ses ved et dagligt alkoholindtag på ca. 1 genstand for kvinder og ca. 3 genstande for mænd.

Drikkemønstret ser også ud til at spille en vigtig rolle mht. risikoen for at udvikle type 2-diabetes. Således øger en høj alkoholindtagelse (≥ 210 g alkohol) fordelt på 1-3 dage risikoen for diabetes mellitus ca. 5 gange, mens samme alkoholmængde fordelt over en uge ikke er forbundet med en øget risiko. Der er holdepunkter for, at en mekanisme bag den beskyttende effekt mod udvikling af type 2-diabetes af et moderat alkoholindtag, kan tilskrives en alkoholinduceret forbedring af insulinfølsomheden.

Epidemiologiske undersøgelser har vist, at et moderat alkoholindtag er associeret med beskyttelse mod hjerte-kar-sygdomme. Effekten omfatter såvel risikoen for iskæmisk hjertesygdom som risikoen for iskæmisk stroke, mens effekten på hæmorrhagisk stroke er usikker. Dette er bedst dokumenteret for midaldrende mænd, mens der kun findes få data fra personer under 40 år. Den laveste risiko for hjerte-kar-sygdom forekommer ved indtagelse af 1-3 genstande/døgn hos mænd og lidt mindre hos kvinder. Der er god evidens for, at den hjertebeskyttende effekt af alkohol mindskes eller forsvinder ved binge-drinking (defineret som ≥ 5 genstande indtaget ved samme lejlighed). Enkelte, men ikke alle studier har vist en mere udtalt hjertebeskyttende effekt af vin end af øl og spiritus. Dette kan skyldes, at kosten er forskellig hos eksempelvis vin- og øldrikkere. Den gunstige effekt af alkohol er sandsynligvis multifaktoriel, men en øgning af koncentration af HDL-kolesterol menes at være af størst betydning.

Alkohol er associeret med kræft i mundhule, svælg, spiserør, lever, tyk- og endetarm samt bryst. De seneste års forskning har vist en øget risiko for kræft i mundhule, svælg og spiserør ved et dagligt alkoholindtag på ≥ 3 genstande, både hos rygere og ikke-rygere. Effekten af et moderat alkoholindtag på risikoen for primær leverkræft er usikker, hvorimod en høj alkoholindtagelse er associeret med en øget risiko. Der er fundet øget risiko for tyk- og endetarmskræft ved et alkoholindtag på $\geq 2,5$ genstande pr. dag. Der er endvidere en række studier, som viser, at risikoen for brystkræft hos både præ- og postmenopausale kvinder øges proportionalt med antallet af genstande pr. dag med en 3-10 % øget risiko for brystkræft for hver ekstra daglig genstand. Der kan ikke identificeres forskelle i risikoen for de forskellige kræftsygdomme ved indtagelse af forskellige typer af drikkevarer (vin, øl, spiritus etc.).

De fleste studier af alkohols indflydelse på risikoen for livsstilssygdomme er udført blandt midaldrende eller ældre (her defineret som personer over 45-50-års-alderen). Det betyder, at vi ikke kender helbredskonsekvenserne af et alkoholforbrug gennem hele voksenlivet. For midaldrende og ældre kvinder optræder den laveste risiko for type

2-diabetes og hjerte-kar-sygdom ved et dagligt alkoholindtag på ca. 1 genstand. Hos midaldrende og ældre kvinder skal den nedsatte risiko for hjerte-kar-sygdom og type 2-diabetes vurderes i forhold til den øgede risiko for brystkræft. Ca. 4.000 kvinder får hvert år diagnosticeret brystkræft, og ca. 1.300 dør årligt af sygdommen. Omvendt dør ca. 12.000 danske kvinder årligt af hjerte-kar-sygdom. På denne baggrund vurderes det, at et alkoholindtag på 1 genstand dagligt medfører den laveste risiko for sygdom for midaldrende og ældre kvinder. For midaldrende og ældre mænd ses den laveste risiko for type 2-diabetes ved et dagligt alkoholindtag på ca. 3 genstande, mens den laveste risiko for hjerte-kar-sygdom ses ved et dagligt alkoholindtag på ca. 1-3 genstande. Et jævnt alkoholindtag fordelt over alle ugens dage ser ud til at være mere gunstigt end et højt indtag på få dage.

Summary

Danish people consume large amounts of alcohol compared to citizens of other countries in Europe. There are large variations in consumption behaviour with regard to different age groups, gender, social position and type of beverage consumed (beer, wine, spirits, etc.). Danish men consume much more alcohol than Danish women. Especially people being 16-24 years of age but also people being 45-66 years old have a high weekly intake of alcohol. In addition, there is a social gradient in drinking behaviour of the Danish people, i.e. the people with the highest education level consume the largest amount of alcohol.

In Denmark, the upper recommended level of alcohol intake is 21 and 14 units per week for men and women, respectively. These maximum levels of intake are based on scientific literature showing beneficial as well as non beneficial health effects of alcohol on the risk of diseases such as cardiovascular disease and cancer. However, it seems that different levels of alcohol intake under the upper recommended level of intake and variations in drinking pattern have different health effects depending on age, gender and type of beverage consumed.

Alcohol intake may cause an increased risk of obesity since it is high in energy (30 kJ/g). The energy balance is influenced both positively and negatively by alcohol, thus, alcohol increases energy expenditure but is not satiating. Epidemiological studies examining the associations between alcohol intake and the risk of obesity are inconsistent. However, alcohol in small or moderate amounts does not seem to affect the risk of obesity. On the other hand, the drinking pattern seems to be of importance for the risk of obesity. It is found that persons having a steady alcohol intake have less tendency to be overweight than persons who drink the same alcohol amount within fewer days.

Alcohol intake appears to be associated with a decreased risk of developing type 2 diabetes. Most studies show a U-shaped relationship between alcohol intake and the incidence of type 2 diabetes. Thus, persons consuming moderate amounts of alcohol seem to have the lowest risk of diabetes while persons who do not consume alcohol or persons who consume large amounts of alcohol do have an increased risk of developing type 2 diabetes. The lowest risk is found at a daily alcohol intake of 1 unit for women

and 3 units for men. The drinking pattern also seems to be of importance in terms of the risk of developing type 2 diabetes. Thus, an intake of ≥ 210 g of alcohol within 1-3 days increases the risk of diabetes 5-fold, while drinking the same amount distributed during 1 week does not increase the risk. It has been suggested that one possible mechanism behind the protective effect of alcohol on the risk of type 2 diabetes is mediated via improved insulin sensitivity.

Epidemiological studies have shown associations between alcohol intake and reduced risk of cardiovascular disease. These associations are found for ischemic heart disease and ischemic stroke while the effect of alcohol on hemorrhagic stroke is uncertain. The protective effect on the risk of cardiovascular disease is mainly found for middle-aged men while there are few studies concerning persons below 40 years of age. The lowest risk of cardiovascular disease is observed at a consumption level of 3 units per day for men and a smaller amount for women. There is good evidence that the heart protective effect of alcohol is diminished with binge drinking (defined as ≥ 5 units consumed at the same time). Some, but not all studies, have shown a relatively better heart protective effect of wine than of beer and spirits. This may, however, be due to differences in the diet of persons drinking respectively wine or beer. The beneficial effect of alcohol is thought to be multifactorial, with an increased concentration of HDL cholesterol being most important.

Alcohol is associated with cancer of the mouth, pharynx, oesophagus, liver, colorectum, and breast. Research in recent years has shown increased risk of cancers in the mouth, pharynx and oesophagus at a daily alcohol intake of ≥ 3 units for smokers as well as non smokers. The effect of consuming alcohol in moderate amounts on the risk of liver cancer is uncertain, whereas a high intake of alcohol increases the risk of liver cancer. An increased risk of cancer of the colon and rectum has also been demonstrated at an intake of ≥ 2.5 units per day. Moreover, many studies have shown an increased risk of breast cancer in both pre- and postmenopausal women. The risk of breast cancer seems to increase proportionally with 3-10 % for every daily unit of alcohol. No differences on the risk of cancer have been found for different beverages (wine, beer, spirits, etc.).

Most studies examining the effect of alcohol on the risk of lifestyle diseases have been performed with middle-aged or elderly people (in this report defined as persons above 45-50 years old). This means that the health effect of alcohol consumption during the entire adulthood is unknown. For middle-aged and elderly women, there appears to be the lowest risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease at an alcohol intake

of 1 unit per day. For this population, however, it is of importance also to consider the increased risk of alcohol on breast cancer. Approximately 4,000 women are diagnosed with breast cancer per year and approximately 1,300 die of the disease every year. On the other hand, approximately 12,000 Danish women die of cardiovascular disease every year. Taking these data into consideration, it is assumed that the lowest risk of disease is found at an alcohol intake of 1 unit per day for middle-aged and elderly women. For middle-aged and elderly men, the lowest risk of type 2 diabetes is found at a daily alcohol intake of 3 units and the lowest risk of cardiovascular disease is found at a daily intake of 1-3 units. In general, a steady alcohol intake seems to be more beneficial than a high intake concentrated on few days.

Kommissorium

Baseret på den videnskabelige litteratur ønskes en vurdering af helbredsmæssige fordele og ulemper ved indtagelse af alkohol med henblik på især fedme, type 2-diabetes, hjerte-kar-sygdom og kræft for forskellige befolkningsgrupper.

Hvor det er muligt, ønskes en vurdering af betydningen hos voksne af køn, alder samt drikkemønstret for alkohols indflydelse på disse sygdomme. Rapporten tager primært udgangspunkt i alkoholindtagelse inden for genstandsgrænserne.

Arbejdsgruppens sammensætning:

Adj. professor, overlæge, dr.med. Kjeld Hermansen (formand)

professor, overlæge, dr.med. Erik Berg Schmidt

afdelingsleder, overlæge, ph.d. Anne Tjønneland

forsker, cand.scient., ph.d. Janne S. Tolstrup

forskningschef, professor, dr.med. & ph.d. Morten Grønbæk.

Cand.scient. i human ernæring Karina Jørgensen har været tilknyttet gruppen som videnskabelig sekretær.

1. Alkoholindtaget i Danmark

1.1 Introduktion

Danskere har et højt alkoholforbrug i forhold til indbyggere i flere andre nordiske og europæiske lande. 14 % af den danske befolkning drikker mere, end Sundhedsstyrelsens genstandsgrænser tilråder. Det er kendt, at en overskridelse af genstandsgrænserne kan have en række skadevirkninger både af sundhedsmæssig og social karakter.

Næsten alle voksne danskere drikker alkohol. Det fremføres ofte, at det ikke er sundhedsskadeligt at drikke alkohol, så længe man holder sig inden for genstandsgrænserne. Ofte fremhæves særligt rødvin for sin positive virkning på risikoen for hjerte-kar-sygdom. Omvendt hører man også, at selv moderat alkoholindtag er forbundet med en forøget risiko for at udvikle forskellige kræftsygdomme, f.eks. brystkræft. Det tyder derfor på, at forskellige niveauer af alkoholindtag og forskellige drikkemønstre kan have forskellige sundhedsmæssige effekter afhængigt af alder, køn og typen af drikkevarer (vin, øl, spiritus etc.).

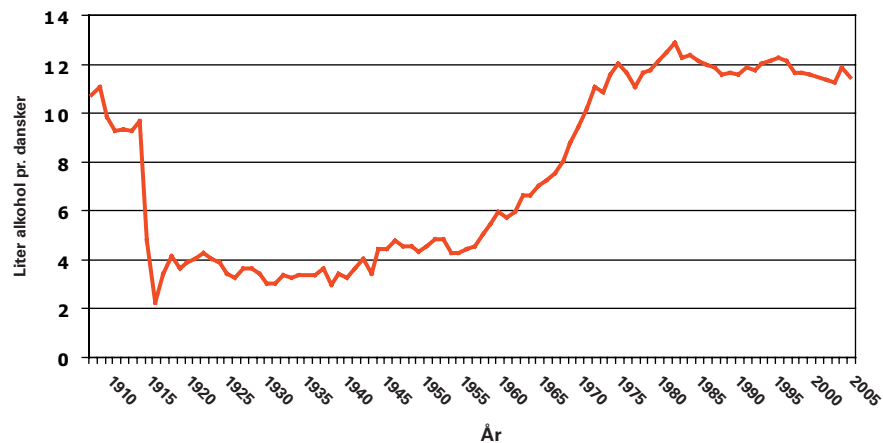
Formålet med denne rapport har været at vurdere det optimale forbrug inden for genstandsgrænserne for voksne mænd og kvinder i forskellige aldersgrupper. Fokus i rapporten er rettet mod effekterne af alkohol på fedmeudvikling, type 2-diabetes, hjerte-kar-sygdom og kræft, da disse tilstande og sygdomme udgør store helbreds- og samfundsmæssige problemer. De psykiske, sociale, kriminalitets- og ulykkesbefordrende samt økonomiske konsekvenser af alkohol er ikke behandlet her. Det skal understreges, at de anvisninger, der findes i rapporten, ikke gælder personer, der har problemer med at kontrollere deres alkoholindtag, personer der har en tilstand, som forværres ved alkoholindtag, personer der indtager medicin, som interagerer med alkohol, personer med slægtninge som har alkoholrelaterede problemer, personer med psykiske problemer, personer under 18 år, gravide, ammende eller personer, der deltager i aktiviteter, som kræver psykisk og/eller fysisk bevågenhed.

1.2 Alkoholforbruget i Danmark

Alkoholforbruget i Danmark kan opgøres på befolkningsniveau og på individniveau. Mens vi har ganske præcise oplysninger om befolkningens alkoholforbrug år for år, findes der kun sparsomme data for forbruget på individniveau.

1.2.1 Salgstal

Fra Danmarks Statistik foreligger hvert år tal for, hvor mange liter alkohol der i gennemsnit sælges pr. voksen dansker. Tallene kan korrigeres for hjemmebrænderi og grænsehandel, som begge kun bidrager beskedent til det samlede billede (1). I det 20. århundrede sås store udsving i det samlede forbrug, fra et højt forbrug før første verdenskrig til et lavt efter krigen. Forbruget i Danmark har siden starten af 1970'erne ligget på et konstant, relativt højt niveau. I 2005 blev der således i gennemsnit solgt 11,4 liter ren alkohol pr. dansker over 14 år, se figur 1.1 (3).



Figur 1.1

Danskernes alkoholforbrug gennem mere end 100 år. Kurven viser salgstal ifølge Danmarks Statistik, udtrykt som antal liter ren alkohol pr. voksen dansker pr. år.

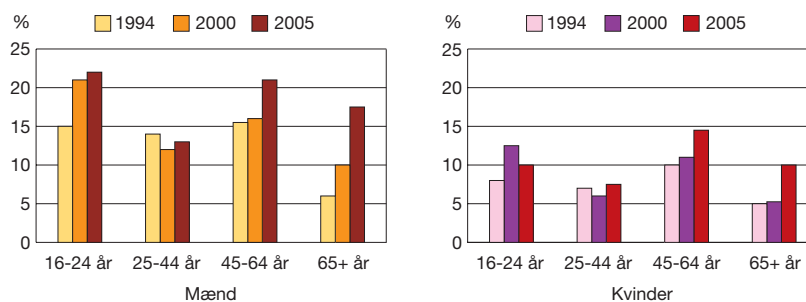
Kilde: Modificeret efter Thorsen, 1990 (1) og Danmarks Statistik, 2005 (3).

Tal fra salgsstatistikker kan være gode pejlepunkter for udviklingen i det samlede forbrug, men bag disse tal gemmer der sig store udsving inden for forskellige aldersgrupper, køn, social klasse samt mht., hvilken type drikkevarer (vin, øl, spiritus etc.), der indtages. Forbruget er meget skævt fordelt, og det antages, at en relativt lille del, ca. 10 % af befolkningen, drikker mere end halvdelen af den konsumerede alkohol (4). Præcise tal findes ikke, men det menes, at omkring 19.000 danskere årligt modtager et offentligt alkoholbehandlingstilbud (5;6).

1.2.2 Individniveau - hvem drikker over genstandsgrænserne?

Sundheds- og sygelighedsundersøgelserne (SUSY) 2005 fra Statens Institut for Folkesundhed viser, at 14 % af befolkningen drikker mere end genstandsgrænserne (7). Det betyder, at omkring 500.000 danskere har et alkoholforbrug, der overskrider 21 genstande om ugen for mænd og 14 for kvinder (8). Undersøgelsen viser, at mænd drikker langt mere end kvinder. Af figur 1.2 ses det, at de, der drikker for meget, især findes blandt de 16-24-årige, men også de 45-66-årige har et ganske højt ugentligt forbrug, og der er sket en relativ stigning i forbruget blandt de ældre (9). En mere grundig undersøgelse - ved hjælp af 7-dages kostinterviews i Danskernes kostvaner - viser den samme tendens, men på et lidt højere niveau (10).

Andel der har overskredet genstandsgrænsen



Figur 1.2

Procentvis andel mænd og kvinder der drak mere end genstandsgrænserne i 1994, 2000 og 2005.

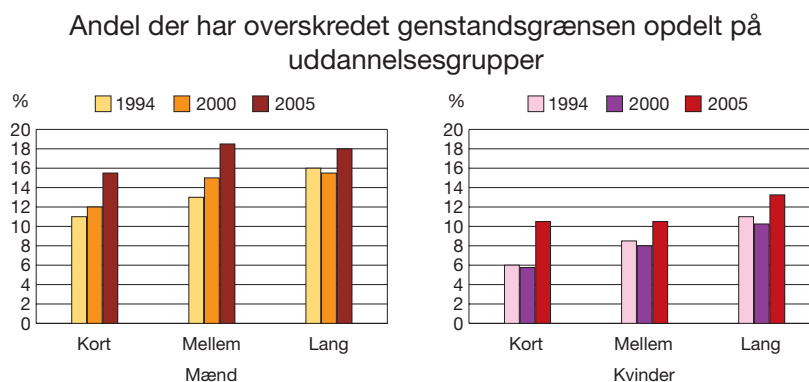
Kilde: Modifieret efter Ekholm et al, 2006 (7).

1.2.3 Udvikling over tid

Tre landsrepræsentative SUSY-undersøgelser foretaget i 1994, 2000 og 2005 har detaljeret afdækket danskernes alkoholforbrug (7). Figur 1.2 viser, at der i alle tre undersøgelser var flere mænd, der drak over 21 genstande om ugen end kvinder, der drak over 14 genstande om ugen. For både mænd og kvinder var der færre i gruppen af 25-44-årige med et overforbrug. Dette må anses for positivt, da gruppen repræsenterer størstedelen af forældrene i de danske småbørnsfamilier.

1.2.4 Hvem drikker mest?

Som det fremgår af figur 1.3, er der en social skævhed i andelen af danskere, der overskrider genstandsgrænserne (7). Personer med længst uddannelse drikker mest. Denne skævhed er den modsatte af, hvad man skulle forvente ud fra erfaringer med forebyggelsesperspektiver for andre risikofaktorer som rygning, hvor de længst uddannede opfanger og efterlever sundhedsbudskaber bedst. Der er for eksempel næsten ingen storrygere tilbage i gruppen af personer med en længerevarende uddannelse. For alkohol har vi altså en slags forebyggelsesparadoks.



Figur 1.3

Procentvis andel mænd og kvinder med henholdsvis kort, mellem eller lang uddannelse, som drak mere end genstandsgrænserne i 1994, 2000 og 2005.

Kilde: Modifieret efter Ekholm et al, 2006 (7).

1.2.5 International sammenligning

Danskere har et højt forbrug af alkohol i forhold til indbyggere i flere andre nordiske og europæiske lande. I 2002 drak danskerne i gennemsnit 9,5 liter ren alkohol om året. Til sammenligning drak nordmænd 4,4 liter, italienere 7,4 liter og englændere 9,6 liter (2). Der er sket store ændringer i forbruget i mange af de andre europæiske lande; svenskerne er begyndt at drikke mere de sidste år; mens f.eks. franskmændene drikker meget mindre end tidligere. Dette afspejler sig forbløffende hurtigt i sygeligheden, eksempelvis er hyppigheden af skrumpelever faldet ganske dramatisk i forbindelse med det faldende alkoholforbrug i Frankrig (11).

2. De officielle genstandsgrænser i Danmark

Genstandsgrænserne er fastsat ud fra en afvejning af både de positive og negative virkninger, som alkoholindtag har på risikoen for død og udviklingen af alvorlige fysiske sygdomme, som f.eks. hjerte-kar-sygdom og kræft (8). Genstandsgrænserne er baseret på resultater både fra forskning vedrørende alkoholrelateret død og resultater fra forskning vedrørende centrale alkoholrelaterede sygdomme. Forskningsresultaterne stammer hovedsageligt fra epidemiologiske undersøgelser baseret på store befolkningsgrupper. Befolkningsundersøgelser bidrager med viden om genstandsgrænser som et gennemsnitligt mål, der kan anvendes af den generelle befolkning. Der er individuel variation i virkningen af alkoholindtag, afhængig af personkarakteristika (køn, alder, genetisk variation mv.), hvilket betyder, at nogle mænd og kvinder tåler mere alkohol end andre.

2.1 Hvorfor maksimumgrænser og ikke et anbefalet forbrug?

Retningslinierne for alkoholindtag - primært fra kampagner om genstandsgrænser - har udelukkende omhandlet overgangen fra et alkoholindtag uden helbredsmæssige gener til et forbrug med negative helbredskonsekvenser. Det er der flere gode grunde til. For det første er andelen af danskere, der slet ikke drikker alkohol meget lille - antageligt 3 % af mænd og 7 % af kvinder - og mange af disse har gode grunde hertil. Nogle er f.eks. tidligere alkoholikere, mens andre er afholdende af religiøse eller andre årsager. Yderligere vil eventuelle udsagn om alkohols positive helbredseffekter være meget komplekse. Det tyder på, at de positive effekter er forskellige for mænd og kvinder, for yngre og ældre, og måske afhængig af såvel drikkemønstre som type af drikkevarer.

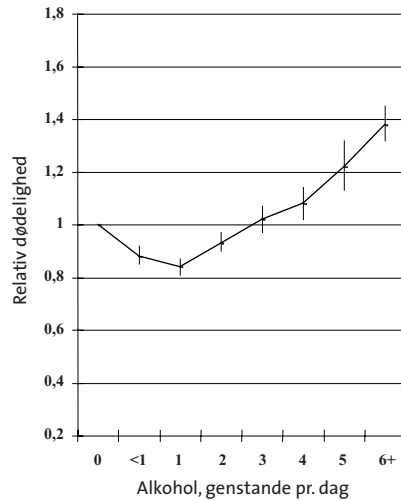
2.2 Vurdering af maksimumgrænser

Når man skal vurdere maksimumgrænser for et alkoholindtag, bør man tage alvorlige og hyppige helbredskonsekvenser i betragtning. Fysiske helbredskonsekvenser vil vise sig i befolkningens dødelighed. Mange store befolkningsundersøgelser fra forskellige lande har beskrevet en U-formet eller J-formet sammenhæng mellem indtag af alkohol og dødelighed, se figur 2.1 og 2.2. Et højt dagligt indtag af alkohol indebærer en forøget risiko for død. De, der intet drikker, har en lidt højere risiko for

død end dem, der drikker let til moderat. Således tyder det på, at let til moderat indtag af alkohol har en vis gavnlig virkning på helbredet. Det er således vanskeligere at rådgive om alkoholindtag end om faktorer, der overvejende er helbredsskadelige, som f.eks. rygning.

Maksimumgenstandsgrænser for voksne mænd og kvinder kan vurderes ved at se på, hvilket alkoholindtag de fleste befolkningsundersøgelser finder skadeligt, det vil sige øger risikoen for død. Risikoen forbundet med alkoholindtag er forskellig for mænd og kvinder. Et stort antal befolkningsundersøgelser viser, at dødeligheden blandt kvinder stiger ved et indtag over ca. 2 genstande pr. dag (12-18). Derimod viser et stort antal befolkningsundersøgelser blandt mænd, at der er en stigende dødelighed i et ganske bredt område fra 1 til 5 genstande pr. dag (16-26). På nær to undersøgelser blandt yngre mænd (25;27) viser undersøgelserne, at de afholdende har en øget dødelighed i forhold til personer, der drikker let til moderat.

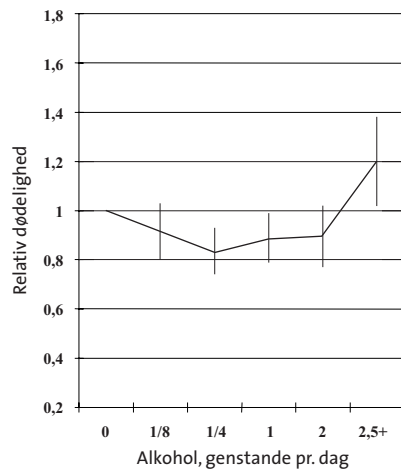
En anden måde at vurdere genstandsgrænser på er at udvælge de undersøgelser, der inkluderer personer observeret over den længste periode. Disse undersøgelser vil nemlig bedst afspejle langtidseffekterne og dermed kunne give mere relevante oplysninger om, hvilket alkoholindtag der medfører en signifikant forøget risiko. Hvis det forudsættes, at alkoholorplysningerne er pålidelige, at der er kontrolleret ideelt for andre forklarende årsager, og at der ikke er fejlkilder på grund af manglende opfølgning på personer i undersøgelserne, vil maksimumgrænserne for alkoholindtag være bestemt af den biologiske forskel i dødelighed mellem forskelligt alkoholindtag samt af den statistiske sikkerhed, hvormed denne forskel er bestemt.



Figur 2.1

Resultater fra en stor befolkningsundersøgelse foretaget på 276.802 mænd. Figuren viser den relative dødelighed ved et givent antal genstande indtaget pr. dag. Referencegruppen (relativ risiko = 1,00) er afholdende. De lodrette linier er 95 % sikkerhedsgrænser.

Kilde: Modifieret efter Sundhedsstyrelsen 2005 (28).



Figur 2.2

Resultater fra en stor befolkningsundersøgelse, foretaget på 85.709 kvinder. Figuren viser den relative dødelighed ved et givent antal genstande, indtaget pr. dag. Referencegruppen (relativ risiko = 1,00) er afholdende. De lodrette linier er 95 % sikkerhedsgrænser.

Kilde: Modifieret efter Sundhedsstyrelsen, 2005 (28).

Figur 2.1 viser resultaterne fra en undersøgelse af mere end 276.000 mænd, som var medlemmer af American Cancer Society og blev fulgt i 12 år (19). Figur 2.2 viser resultaterne fra en undersøgelse af mere end 85.000 kvindelige sygeplejersker fulgt i 12 år med henblik på alkoholassocieret død af alle årsager (13). Disse undersøgelser har den fordel, at de inkluderer et meget stort antal personer, og at sikkerhedsgrensene bliver ganske snævre, således at man med 95 % statistisk sikkerhed kan sige, ved hvilket alkoholindtag dødsrisikoen er forøget. Det fremgår af figurerne, at den øgede risiko for kvinder begynder ved et lavere indtag end hos mænd. En svaghed ved undersøgelsen vist på figur 2.2 er, at grænsen skal sættes mellem den næsthøjeste og højeste kategori af alkoholindtag; sidstnævnte indeholder både personer med et meget højt alkoholindtag og personer med f.eks. et forbrug på tre genstande pr. dag. Ikke desto mindre er det rimeligt at konkludere, at de øvre grænser for et gennemsnitligt ugentligt indtag uden signifikant stigning i dødeligheden fra niveauet af afholdende ligger mellem 12 og 17 genstande pr. uge for kvinder (144-204 g alkohol) og lidt under 23 genstande pr. uge for mænd (276 g alkohol).

2.3 Genstandsgrænserne

Genstandsgrænser skal forstås som en øvre grænse for et alkoholforbrug, der ikke er skadeligt. De nuværende danske genstandsgrænser ligger på højst 14 genstande om ugen for kvinder og højst 21 genstande om ugen for mænd (8). Forskellen mellem genstandsgrænserne for mænd og kvinder skyldes, at kvinder, både på grund af relativt mere fedt og mindre kropsmasse, har mindre vand at opløse alkoholen i end mænd. Derfor bliver deres lever udsat for en relativt højere dosis alkohol. Samtidig er kvinders lever mindre, og kvinder er derfor længere tid om at omsætte en given mængde alkohol end mænd. Desuden kan kønsbetingede forskelle i mavesækkens alkoholomsættende enzymer spille en rolle. Traditionelt er genstandsgrænser som sagt blevet fastsat på baggrund af sammenhængen mellem alkoholforbrug og dødelighed uanset årsag.

Fastsættelse af genstandsgrænser kompliceres af, at man ikke måler en genstandens i alle lande, ligesom en genstand øl ikke nødvendigvis har den samme effekt på helbredet som en genstand vin.

I 1987 anbefalede briterne, på baggrund af de medicinske konsekvenser af alkohol, for første gang de kendte genstandsgrænser: Højst 21 genstande om ugen for mænd og højst 14 genstande om ugen for kvinder. En engelsk genstand består af 8 g alkohol,

baseret på indholdet af en almindelig engelsk øl (½ pint), mens en dansk genstand består af 12 g, baseret på indholdet af en almindelig dansk øl. Ikke desto mindre blev disse genstandsgrænser dengang direkte overført til danske forhold. Antages det, at de britiske anbefalinger er korrekte, burde de danske genstandsgrænser ligge på 9 genstande om ugen for kvinder og 14 for mænd.

Genstande og promiller

Én dansk genstand består af 12 g alkohol. Det svarer til indholdet i:
1 pilsner (33 cl), 1 glas vin (12 cl), 1 glas hedvin (8 cl), 1 glas spiritus (4 cl).

Som tommelfingerregel kan alkoholmængden udregnes ved følgende formel:

$$(\text{Antal centiliter} \times \text{alkohol \%} \times 8) / 100 = \text{antal gram alkohol.}$$

Alkoholpromillen er et udtryk for, hvor mange gram alkohol der findes pr. liter blod. En persons alkoholpromille bestemmes på følgende måde:

$$\text{Kvinder: } (12 \times \text{antal genstande}) / (0,55 \times \text{kropsvægt i kg}) = \text{promille}$$

$$\text{Mænd: } (12 \times \text{antal genstande}) / (0,68 \times \text{kropsvægt i kg}) = \text{promille.}$$

Der er fundet store forskelle i betydningen af et hyppigt og episodisk alkoholforbrug for den samlede dødelighed og for hjertedødelighed (11;29). Dette har betydet, at Sundhedsstyrelsen nu har suppleret den traditionelle udmelding om de henholdsvis 14 og 21 genstande om ugen som et maksimalt forbrug til også at indeholde anbefalinger om at holde sig under 5 genstande pr. gang eller pr. dag (2;28;30).

Genstandsgrænser

- Mænd: Højest 21 genstande pr. uge
- Kvinder: Højest 14 genstande pr. uge
- Episode-relateret alkoholindtag (binge-drinking) frarådes. Det defineres som 5 eller flere genstande, indtaget ved samme lejlighed. Denne definition er gældende for både mænd og kvinder.

Genstandsgrænserne er ikke gældende for personer, der:

- Er under 18 år
- Er gravide
- Ammer
- Har en sygdom der forværres ved alkoholindtag
- Indtager medicin der interagerer med alkohol
- Har problemer med at kontrollere deres alkoholindtag.

2.4 Alkohol, sygelighed og dødelighed

Den komplekse U- eller J-formede sammenhæng mellem alkohol og total sygelighed og dødelighed udspringer af de "hjerter-positive" virkninger af et let til moderat alkoholforbrug og af de skadelige virkninger af et højt alkoholforbrug for en lang række andre lidelser. Senest har diskussionen især handlet om den eventuelle lineære sammenhæng mellem alkohol og brystkræft, der kan have betydning for den store gruppe kvinder, der har et let til moderat alkoholforbrug (se også afsnit 6.7).

Den mest hensigtsmæssige måde, hvorpå man vurderer den overordnede effekt af et let til moderat alkoholforbrug på forskellige somatiske sygdomme, er at undersøge effekten på den samlede sygelighed og dødelighed. I en rapport fra Ernæringsrådet fra 2000 blev der gjort forsøg på dette, idet den ætiologiske fraktion, som følge af alkoholforbrug med hensyn til hjertesygdom og total dødelighed, blev beregnet. Der blev dengang taget udgangspunkt i hypotetiske forbrugstal baseret på data fra Harvardstadens Center for Prospektive Befolkningsstudier, og det blev antaget, at 9 % af befolkningen var afholdende, og dermed i øget risiko for hjertesygdom, samt at 27 % af befolkningen havde et forbrug, der var helbredsskadeligt over genstandsgrænserne (31;32).

Ved disse beregninger fandtes det, at 2 % af dødsfaldene af hjertesygdom (svarende til ca. 200 dødsfald) kunne undgås, hvis den fraktion af befolkningen, der ikke drikker alkohol, begyndte at drikke let til moderat. Det fandtes endvidere, at ca. 7.500 dødsfald årligt i Danmark kunne undgås, hvis de 27 %, der har et forbrug over genstandsgrænserne, sænkede deres forbrug til et let til moderat forbrug.

Det vil være hensigtsmæssigt med en mere detaljeret tilgang til beregningerne, hvorunder man tog højde for specielt køn og alder, idet den øgede risiko for brystkræft, se afsnit 6.7, selvfølgelig mest afspejles blandt kvinder, og den positive effekt af al-

kohol tydeligst ses hos midaldrende og ældre mænd og kvinder. Der er dog sparsom viden om alders- og kønsstratificerede relative risici for såvel alkohols betydning for brystkræft som alkohols betydning for hjerte-kar-sygdom, hvorfor det ikke er muligt at komme med pålidelige estimater for ætiologiske fraktioner i disse undergrupper af befolkningen.

2.5 Fejlkilder ved de epidemiologiske undersøgelser og data

Alle epidemiologiske befolkningsundersøgelser af alkohols virkninger må fortolkes i lyset af en række vigtige fejlkilder. For det første er det sandsynligt, at alkohol underreporteres enten bevidst eller ubevidst, og at denne underrapportering er forskellig, afhængig af det reelle forbrug og senere sygdomsudvikling. Desuden drikkes alkohol af mange forskellige grunde, og drikkemønstret er tæt korreleret med andre faktorer, der kan spille en rolle for sygelighed og dødelighed.

Selv i de bedst kontrollerede studier er der mulighed for såkaldt "residual confounding", som betyder skævvridning af resultaterne. Derfor er det ofte en fordel at supplere befolkningsundersøgelserne med klinisk randomiserede, kontrollerede forsøg. I denne type af undersøgelser udvælges en gruppe personer tilfældigt og eksponeres eksempelvis for alkohol over en bestemt tidsperiode. Personerne følges over tid og sammenlignes med en kontrolgruppe for at observere de skadelige helbredsvirkninger, alkoholen har haft. Denne type studier er det af etiske grunde ikke muligt at gennemføre.

En alternativ metode til at belyse, om sammenhængen mellem alkoholindtag og dødelighed er biologisk forårsaget, er at undersøge betydningen af ændringer i alkoholindtag for dødeligheden. En opgørelse fra 2004 viser, at ændringer i alkoholindtag har betydning for risikoen for død, hvilket understøtter en biologisk forklaring på sammenhængen. Desuden har personer med et let til moderat alkoholindtag, hvor indtaget er jævnt i perioden, den laveste risiko for død af alle årsager (33).

3. Alkohol og fedme

Forekomsten af fedme i Danmark er steget drastisk i løbet af de sidste 50 år. Ifølge selvrapporterede data fra Sundheds- og sygelighedsundersøgelsen (SUSY) er ca. 40 % af voksne mænd og ca. 26 % af voksne kvinder overvægtige (defineret som $25 \leq \text{BMI} < 30,0 \text{ kg/m}^2$), og ca. 11-12 % af både mænd og kvinder har egentlig fedme ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) med deraf følgende øget risiko for bl.a. hjerte-kar-sygdom, type 2-diabetes og kræftsygdomme (7). Fedme udgør derfor en alvorlig trussel mod folkesundheden.

Der er god grund til at tro, at alkohol kan være forbundet med øget risiko for fedme. Energiindholdet i alkohol (30 kJ/g) er betydeligt højere end i kulhydrat (17 kJ/g) og protein (17 kJ/g), men mindre end i fedt (38 kJ/g). Energien fra alkohol kan derfor repræsentere en vigtig energikilde, som skal tages i betragtning i energibalancen. Alkoholindtagelse påvirker alle dele af energibalancen, såvel energiindtagelsen som forbrændingen, og desuden virker alkohol ikke appetitstillende. På baggrund af fedmeepidemien er det derfor vigtigt at besvare spørgsmålet: Hvad betyder alkohol for fedmeudviklingen?

3.1 Alkohol og appetitregulering

Energi, som indtages i form af alkohol, ser ikke ud til at have samme appetitstillende egenskaber som energi indtaget i form af de andre makronæringsstoffer (kulhydrat, fedt og protein). Det vil sige, at der ikke kompenseres for den energi, som indtages fra alkohol gennem en samtidig reduktion af energiindtaget fra andre kilder, som det er tilfældet for de andre makronæringsstoffer (34). Dette indikerer, at et moderat alkoholindtag teoretisk set er forbundet med en positiv energibalance, som kan føre til vægtøgning (35). Herudover har alkohol muligvis en akut appetitstimulerende effekt, således at indtag af alkohol umiddelbart før eller sammen med et måltid fører til et større energiindtag fra maden end indtag af andre kalorierholdige drikkevarer før eller sammen med et måltid (36). Denne tendens er dog ikke fundet i alle studier (37;38).

3.2 Alkohol og energiomsætning

Alkohol øger termogenesen, hvilket betyder, at en vis andel af energien fra alkohol afsættes som varme i kroppen. Denne andel udgør ca. 20 % af den tilgængelige energi fra alkohol, en andel, som er noget større end den termogenetiske værdi fra de andre makronæringsstoffer (39). Til sammenligning udgør den termogenetiske værdi for et gennemsnitsmåltid ca. 10 % af den tilgængelige energi (40). Det betyder, at alkoholkalorierne delvist opvejes af termogenesen og derved bidrager mindre i det samlede energiregnskab, og derfor måske har en relativt mindre fedende virkning.

Alkohol kan også påvirke kroppens fedtomsætning indirekte gennem aktive metabolitter, som dannes under alkoholnedbrydningen. Dette medfører en hæmning af fedtoxidationen, dvs. omsætningen af fedt til energi (lipolyse), og samtidig stimuleres opbygningen af fedt i leveren (lipogenese) (41). Alt i alt vil resultatet af disse processer medføre en nedsat omsætning af fedt.

3.3 Alkohol og fedme

Resultater fra epidemiologiske studier om sammenhængen mellem alkoholindtag og fedme er langt fra entydige. Nogle har fundet, at alkohol er associeret med en øget fedmerisiko (42-44), mens andre har fundet det modsatte eller ingen sammenhæng (45-50). Dog peger resultater fra de fleste prospektive studier i retning af, at alkohol i mindre og moderate mængder næppe er en betydende risikofaktor for fedmeudvikling (47-50).

To tværsnitsstudier af nyere dato har vurderet, om drikkemønstret er relateret til fedme forekomst. Studierne viste overraskende, at drikkemønstret synes at være mindst lige så vigtig som mængden af alkoholindtaget: For den samme mængde af alkohol, f.eks. opgjort som antal ugentlige genstande, var personer, som fordelte alkoholen over flere af ugens dage, slankere end personer, som drak den samme mængde alkohol fordelt på færre dage (51;52).

Det vil altså sige, at alkohol ser ud til at have en mere fedende effekt, når man drikker meget alkohol ad gangen sammenlignet med, at man drikker lidt alkohol ofte. Det er dog stadig uvist, om disse fund skyldes en anden adfærd blandt svært overvægtige end blandt slanke personer i forhold til alkohol, eller om der er en reel sammenhæng mellem alkoholdrikkemønstret og risikoen for fedme. I så fald kunne den biologiske

mekanisme være, at et hyppigt alkoholindtag aktiverer det mikrosomale ethanoloxiderende system (MEOS), hvilket er et alternativt enzymsystem, der kan nedbryde alkohol. MEOS er energiforbrugende, og anses generelt kun for at være aktivt blandt storforbrugere af alkohol. Det er uvist, om et hyppigt indtag af små alkoholemængder også kan aktivere MEOS. I så fald kunne det betyde, at der blev kompenseret for den ekstra energi fra alkohol via MEOS.

Der er indtil videre kun fremsat meget få teorier om, hvordan drikkemønsteret kan påvirke fedmeudviklingen. Dette bør afdækkes i fremtidige studier.

Der er nogen evidens for, at alkohol har en mere fedende effekt, når den indtages samtidig med en fed kost og hos overvægtige og svært overvægtige personer. Desuden afhænger den fedende virkning af alkohol sandsynligvis også af den genetiske baggrund (53). På nuværende tidspunkt er det dog ikke muligt at identificere personer med særlig stor risiko for vægtøgning i forbindelse med alkoholindtag. Det anbefales på baggrund af den nuværende viden, at man i forbindelse med moderat alkoholindtagelse reducerer energiindholdet i den øvrige kost, samt at man øger den fysiske aktivitet. Slutteligt skal nævnes, at ovenstående sammenfatning primært gælder for moderate alkoholforbrugere.

3.4 Delkonklusion

På trods af, at alkoholiske drikke er energirige og ikke-appetitstillende, samt at der under alkoholnedbrydningen dannes visse metabolitter, som hæmmer omsætningen af fedt i kroppen, er der ikke fundet en entydig sammenhæng mellem alkoholindtag og fedmeudvikling i epidemiologiske langtidsstudier. Dette skyldes muligvis, at alkohols fedende virkning er individuel og afhænger af det enkelte individs genetiske baggrund, kostvaner, drikkemønster og kropssammensætning.

4. Alkohol og type 2-diabetes

Diabetes mellitus omfatter stofskiftesygdomme med forhøjet plasmaglukose, der skyldes en defekt insulinsekretion, nedsat insulinfølsomhed (insulinresistens) eller begge dele. Type 2-diabetes, der udgør 90-95 % af alle diabetestilfælde, udvikles, når insulinproduktionen er utilstrækkelig til at kompensere for insulinresistensen. Forekomsten af type 2-diabetes er globalt øget eksponentielt de senere år fra ca. 35 mio. i 1985 til ca. 171 mio. i 2000. Årsagen til den eksplosive vækst i type 2-diabetes er sandsynligvis miljøfaktorer, idet den genetiske baggrund næppe har ændret sig markant over den korte tidsperiode. Det er slående, at den store stigning i antallet af type 2-diabetes er sket parallelt med fedmeepidemien.

Type 2-diabetes er associeret med en alvorlig påvirkning af helbredet, og er en væsentlig risikofaktor for hjerte-kar-sygdom. Hovedparten af personer med type 2-diabetes dør således af hjerte-kar-komplikationer. Type 2-diabetes er også en af de vigtigste årsager til blindhed, nyresvigt og amputationer. Den økonomiske byrde af diabetes mellitus er allerede enorm (54), men vil fortsætte med at stige globalt, parallelt med den forventede stigning, fra ca. 171 mio. diabetikere i 2000 til 370 mio. i 2030 (55).

Primær forebyggelse med kost og livsstilsændringer er en meget vigtig samfundsmæssig opgave set i lyset af type 2-diabetes' sværhedsgrad, den betydeligt nedsatte livskvalitet og livslængde ved type 2-diabetes, samt det faktum, at der ikke findes helbredende behandling. Vigtigheden af primær forebyggelse af type 2-diabetes understreges af de nyere studier, som overbevisende har afdækket kostens vigtige rolle for udviklingen af type 2-diabetes (56-59). I fire prospektive, randomiserede, kontrollerede studier - the Finnish Diabetes Prevention Study (59), the Diabetes Prevention Program fra USA (56), the Da Qing IGT and Diabetes Study fra Kina (57) og the Indian Diabetes Prevention Programme fra Indien (58) - blev det vist, at livsstilsændringer omfattende kost og øget fysisk aktivitet kan forsinke eller forebygge videreudviklingen af nedsat glukosetolerans til type 2-diabetes. Det ser ud til, at såvel kostens energiindhold som fedt-, kulhydrat- og fiberindhold spiller en rolle for udviklingen af type 2-diabetes (56-59). Der findes ikke interventionsundersøgelser, som specifikt har fokuseret på alkohols rolle, men en række epidemiologiske studier tyder på, at alkoholindtagelsen influerer på risikoen for at udvikle type 2-diabetes (60-81).

I dette afsnit omtales a) sammenhængen mellem alkoholindtagelse og forekomsten af type 2-diabetes og b) effekten af alkohol på blodglukoseregulationen, herunder risikoen for hypoglykæmi ved type 2-diabetes.

4.1 Association mellem alkoholindtag og forekomst af type 2-diabetes

Alkoholindtagelse ser ud til at påvirke risikoen for at udvikle type 2-diabetes. Resultaterne fra epidemiologiske studier tyder på, at alkohol beskytter mod udvikling af type 2-diabetes (60-81). Hvor stærk en association, der er fundet mellem alkoholindtagelse og forekomsten af type 2-diabetes, afhænger bl.a. af de krav, der i den enkelte undersøgelse er blevet benyttet til at sige, at en person har diabetes mellitus. I nogle tilfælde baseres diagnosen diabetes mellitus på anvendelsen af en oral glukosebelastning, i andre studier benyttes faste plasma- eller blodglukoseværdier, en del studier bygger på selvrapporтерet sygdom, mens andre benytter brug af diabetesmedicin som udslagsgivende for diagnosen. Heldigvis anvender en række studier et objektivi mål for diagnosen diabetes mellitus (65;71;73;74;77;81).

I de fleste studier (65;67;71;73;74;77-79;81) - inklusiv en metaanalyse, som bygger på kohortestudier (63) - findes en U-formet relation mellem alkoholindtagelse og incidensen af type 2-diabetes. Personer med moderat alkoholindtagelse har den laveste risiko for diabetes, og personer med ingen eller stor alkoholindtagelse har tilsyneladende en højere risiko (63;71). En anden metaanalyse beskriver sammenhængen mellem moderat alkoholindtag og risikoen for type 2-diabetes (82). De 15 kohortestudier, som omfattede 11.959 nye type 2-diabetes tilfælde hos 369.682 personer, viste også en U-formet association mellem alkoholindtag og incidensen af type 2-diabetes (82). Den laveste risiko for diabetes fandtes i de studier, hvor den daglige alkoholindtagelse var ca. 1 genstand hos kvinder (72) og ca. 3 genstande hos mænd (60). En daglig alkoholindtagelse på 1-3 genstande reducerer i de omtalte undersøgelser risikoen for at udvikle type 2-diabetes med 30-60 %, sammenlignet med ingen indtagelse. Ifølge en metaanalyse af Carlson et al medfører moderat alkoholindtagelse således ca. 30 % mindre risiko for at udvikle type 2-diabetes, sammenlignet med ingen indtagelse (63). Personer med alkoholindtagelse over 3 genstande dagligt har derimod en op til 43 % øget risiko for at udvikle type 2-diabetes sammenlignet med personer, der kun har en moderat indtagelse af alkohol (63). Denne forskel er dog noget usikker og er kun statistisk signifikant i enkelte studier (74;81).

Studierne har kun sjældent tilstrækkelig statistisk styrke til at sige noget sikkert om risikoen for type 2-diabetes ved stor alkoholindtagelse. To nye metaanalyser viste ingen reduktion i type 2-diabetes-incidensen hos dem, der indtog mere end 48 g alkohol pr. dag. De fleste data fra metaanalyserne er baseret på alkoholindtag hos mænd (82;83). I en hollandsk kohorte af 16.330 mænd i alderen 49-70 år, fulgt over ca. 6 år, fandt Beulens et al en invers association mellem alkoholindtag og risikoen for type 2-diabetes (83).

Det er tankevækkende, at også drikkemønstret ser ud til at spille en vigtig rolle med hensyn til risikoen for at udvikle type 2-diabetes. Således øger en indtagelse af en høj alkoholdosis (≥ 210 g) på 1-3 dage risikoen for diabetes mellitus ca. 5 gange, mens samme alkoholmængde fordelt over en uge ikke er forbundet med en øget risiko (69). Den reducerede risiko for diabetes mellitus var også til stede efter korrektion for alder, BMI, rygning, fysisk aktivitet, disposition for type 2-diabetes, kost og socioøkonomiske forhold (63). Der er ikke foretaget korrektion for taljemål og hofte-talje-ratio i studierne (63;71).

Hodge og medarbejdere (69) fandt i Melbourne Collaborative Cohort Study i en multi-etnisk gruppe af mænd og kvinder, at det tilsyneladende især var vin, der er associeret med en lavere risiko for type 2-diabetes. Der er dog behov for at få bedre belyst, hvilken rolle typen af alkoholholdige drikke (øl, vin, spiritus etc.), hyppigheden af alkoholindtagelse, drikkemønstret, køn og etnicitet spiller.

Der er holdepunkter for, at en vigtig mekanisme bag den beskyttende effekt af en moderat alkoholindtagelse på udvikling af type 2-diabetes, er en alkoholinduceret forbedring af insulinfølsomheden (84;85).

4.2 Alkohols akutte indflydelse på glukoseomsætningen

Alkohol skal omsættes hurtigt for at minimere potentielle toksiske effekter. I modsætning til andre makronæringsstoffer kan alkohol ikke deponeres i kroppen og bliver derfor først omsat (oxidation). Alkohol nedsætter oxidationen af fedt, protein og kulhydrat, og mere end 90 % af alkoholen omsættes i leveren. Alkohols indvirkning på blodglukose er kompleks og ikke fuldt afklaret (86-88).

Nogle effekter er direkte knyttet til virkningen af alkohol eller alkohols nedbrydningsprodukter acetaldehyd og acetat, mens andre effekter er indirekte og formentlig skyldes en alkoholinduceret stigning i NADH/NAD-ratioen (NAD = nicotinamid adenin dinucleotid). Stigningen i NADH/NAD-ratioen og i laktat/pyruvat-ratioen bidrager til at hæmme nydannelsen af glukose (glukoneogenesen). Normalt vil mangel på glukose medføre frisættelse af leverglykogen, men glykogenolysen hæmmes også af alkohol. Er der et normalt indhold af leverglykogen, påvirkes blodglukose ikke nævneværdigt hos raske. Men er glykogendepoterne i leveren nedsat efter længere tids faste, kan alkohol fremkalde lav blodglukose (hypoglykæmi). Det ses især hos kroniske alkoholikere, men kan også optræde hos personer, som springer flere måltider over, men fortsætter med at drikke store mængder alkohol.

En anden type hypoglykæmi, som beskrives i forbindelse med alkoholindtagelse, er reaktiv hypoglykæmi. Efter indtagelse af et kulhydratrigt måltid med alkohol, er der beskrevet en betydelig insulinstigning, som kan føre til hypoglykæmi 2-3 timer efter måltidet. Meget tyder dog på, at det nærmere er kulhydratindtagelsen og ikke alkohol, der er ansvarlig for denne type hypoglykæmi.

Der er således ikke tegn på, at alkohol stimulerer insulinsekretionen - hverken hos raske eller ved type 2-diabetes (89;90). Som tidligere nævnt er der en række undersøgelser, der tyder på, at alkohol forbedrer insulinfølsomheden (84;85;91) muligvis via en øgning af adiponektin, påvirkning af fedtvævet inflammatoriske status eller ændring af den intermedieære metabolisme (92).

4.3 Alkohols indflydelse på blodglukoseregulation ved type 2-diabetes

4.3.1 Studier over den akutte effekt af alkohol

Det er fælles for de fleste undersøgelser af alkohols indflydelse på blodglukose ved type 2-diabetes, at de kun omfatter meget små populationer (5-20 personer), at studierne er akutte, og at der indtages fra 1 til 6 genstande. I nogle undersøgelser indtages alkohol med et måltid og i andre uden.

Koivisto (93) fandt, at 1 g alkohol/kg legemsvægt indtaget sammen med et måltid gav en let stigning i insuliniveauet ved type 2-diabetes, men ingen umiddelbar påvirkning på blodglukose (93). Samme resultat sås ved type 2-diabetes efter indtagelse af

2 glas rødvin til frokost (94). En senere undersøgelse af effekten af rødvin og mad ved type 2-diabetes viste en let nedsat blodglukosestigning 60-90 minutter efter måltidet (95), men denne effekt skyldtes tilsyneladende ikke alkohol, men muligvis tanninindholdet i rødvinen (95). Selv indtagelse af 300 ml tør eller sød hvidvin til et let måltid havde ingen indvirkning på blodglukose eller insulinniveauet hos patienter med type 2-diabetes (96). End ikke kombinationen af moderat motion og moderat alkoholindtagelse fremkaldte hypoglykæmi hos overvægtige med type 2-diabetes (97).

I en eksperimentel undersøgelse af diætbehandlet type 2-diabetes blev hypoglykæmi fremkaldt med en såkaldt hyperinsulinæmisk, hypoglykæmisk clamp med insulininfusion, hvorved blodglukose blev sænket til 2,8 mmol/l (98). Indtagelse af 3 genstande alkohol forud for denne insulinfremkaldte hypoglykæmi ændrede ikke den tid, der gik, før blodglukosen igen blev normal, efter at insulininfusionen var stoppet (98). Hos diætbehandlede personer med type 2-diabetes fremkalder moderate alkoholmængder uden fødeindtagelse tilsyneladende heller ikke hypoglykæmi (99). I sidstnævnte studie ændrede en moderat intravenøs infusion af alkohol ikke insulinfølsomheden (bedømt med euglykæmisk, hyperinsulinæmisk clamp) hos de diætbehandlede med type 2-diabetes (44).

Hos personer med type 2-diabetes, der behandles med insulinstimulerende sulfonylurinstoffer, kan disse disponere til hypoglykæmi i forbindelse med alkoholindtagelse (100). Det er muligt, at der også er en øget risiko for alkoholinduceret hypoglykæmi hos insulinbehandlede personer med type 2-diabetes. Derimod er der tilsyneladende ikke større risiko for, at antidiabetisk tabletbehandling med metformin eller glitazoner øger risikoen for hypoglykæmi ved samtidig alkoholindtagelse (101). Det bør have i mente, at en meget stor alkoholindtagelse sammen med metformin i sjældne tilfælde kan øge risikoen for laktacidose.

Forholdene ved type 2-diabetes adskiller sig fra det, man ser ved type 1-diabetes. Ved type 1-diabetes øger den alkoholinducerede hæmning af glukosenydannelsen (glukoneogenesisen) i forbindelse med insulinbehandlingen risikoen for hypoglykæmi ganske betydeligt, hvis der ikke samtidigt indtages ekstra kulhydrater eller insulin-dosis reduceres. Ved type 1-diabetes tager det endvidere længere tid, før hypoglykæmien forsvinder, når der er indtaget alkohol. Det kan derfor give væsentlige problemer at indtage større alkoholmængder for personer med type 1-diabetes.

4.3.2 Studier over kronisk højt alkoholindtag

Hos diabetikere, som gennem længere tid har indtaget store mængder alkohol, ses der dårlig blodglukosekontrol, som imidlertid bliver bedre, når alkoholindtagelsen ophører (102;103). Den dårlige regulation skyldes måske i lige så høj grad andre livsstilsfaktorer og psykologiske omstændigheder som alkoholindtagelse per se.

4.4 Delkonklusion

En moderat alkoholindtagelse hos både mænd og kvinder ser ud til at være associeret med den laveste risiko for at udvikle type 2-diabetes. Risikoreduktionen er af størrelsesordenen ca. 30 %. Den laveste risiko for type 2-diabetes ses ved en daglig alkoholindtagelse på ca. 1 genstand hos kvinder og ca. 3 genstande hos mænd. Med hensyn til den tilsyneladende positive association mellem moderat alkoholindtagelse og risikoen for type 2-diabetes, mangler en række forhold at blive klarlagt, bl.a. betydningen af drikkemønstret og typen af drikkevarer (rødvin, hvidvin, øl, spiritus etc.) samt eventuel interaktion med andre risikofaktorer, som fedme og familiær disposition for type 2-diabetes. Det er uklart, hvordan en høj alkoholindtagelse influerer på risikoen for at udvikle type 2-diabetes.

Ved diætbehandlet type 2-diabetes påvirker små og moderate mængder alkohol ikke blodglukoseniveauet i nævneværdig grad. Personer med type 2-diabetes, som behandles med insulin eller sulfonylurinstof, kan have øget risiko for at udvikle hypoglykæmi ved moderat eller større alkoholindtagelse. Derfor tilrådes insulin- eller sulfonylurinstofbehandlede personer med type 2-diabetes at indtage kulhydratrig mad sammen med alkohol. Der mangler valide data ved type 2-diabetes om langtidseffekten af alkohol på blodglukosekontrollen. Ved type 1-diabetes øger et større alkoholindtag risikoen for hypoglykæmi.

5. Alkohol og hjerte-kar-sygdom

Trods faldende incidens de senere år er hjerte-kar-sygdom stadig den hyppigste dødsårsag i Danmark. Således dør over 24.000 personer af hjerte-kar-sygdom, heraf godt halvdelen af iskæmisk hjertesygdom, nogenlunde ligeligt fordelt mellem mænd og kvinder (104). Dødeligheden af hjerte-kar-sygdomme stiger med alderen, men hjerte-kar-sygdomme var i 1998 årsag til en fjerdedel af dødsfald hos personer under 75 år (104). Der var knapt 140.000 indlæggelser på grund af hjerte-kar-sygdomme, og af de samlede indlæggelser stod hjerte-kar-sygdomme for ca. 17 % af forbruget af sengedage (104).

5.1 Alkohol og den aterosklerotiske proces

Åreforkalkning (aterosklerose) med komplicerende trombose (blodprop) er af afgørende betydning for udvikling af hjerte-kar-sygdom. Tidlige obduktionsstudier indikerede, at et højt alkoholforbrug kan hæmme denne proces (105), men hverken senere humane obduktionsstudier eller dyreeksperimentelle undersøgelser har givet konklusive resultater angående, hvorvidt alkoholindtagelse påvirker udviklingen af aterosklerose (106-108). Ligeledes er det ukendt, hvordan alkohol influerer på sammensætningen af humane aterosklerotiske plaques, der er af afgørende betydning for akutte kliniske manifestationer (109). Der er desuden vist en invers sammenhæng mellem alkoholindtag og aterosklerose i kranspulsårerne, uden at der tilsyneladende er en øvre grænse af alkoholforbrug (110). Der var færrest forandringer hos personer med konstant drikkemønster i forhold til patienter med et uregelmæssigt og periodisk stort indtag af alkohol. Nogle tværsnitsundersøgelser har desuden vist, at et moderat forbrug af alkohol er associeret til mindre forsnævring af halspulsåren (nedsat karotisaterosklerose) og nedsat progression af aterosklerose sammenholdt med intet alkoholforbrug eller et meget højt alkoholindtag (111-113), mens andre ikke har påvist nogen sammenhæng (114;115). I et enkelt studie var lejlighedsvis meget høj alkoholindtagelse associeret til øget progression af aterosklerose i halspulsårerne (116).

5.2 Alkohol og hjertesygdom

Gennem de seneste 30 år har en lang række epidemiologiske studier fokuseret på alkohols betydning for hjertesygdom og akut myokardieinfarkt. De første af disse var mindre prospektive eller case-kontrol-studier (117), der indikerede, at der var en

beskyttende effekt af alkohol på udviklingen af hjertesygdom, hvilket større studier understøttede (18;20;118-120). De senere prospektive studier havde desuden mulighed for mere detaljeret at beskrive sammenhængen mellem alkohol og hjertesygdom i forskellige undergrupper (alder, køn) af befolkningen, samt at belyse betydningen af drikkemønstre og typer af drikkevarer indeholdende alkohol.

Store amerikanske undersøgelser af sygeplejersker og læger har en fremtrædende plads i denne forskning (13;120-124). Et eksempel er en analyse med 72.290 personårs opfølgning af 44.059 mænd, der deltog i Health Professionals-undersøgelsen, hvor der fandtes en invers sammenhæng mellem alkoholindtag og risiko for hjertesygdom (125). En indtagelse af 30 g alkohol reducerede således risikoen med ca. 40 % (125). Multiple Risk Factor Intervention Trial fra USA fulgte 11.688 mænd med høj risiko for hjertesygdom, og risikoen for død af hjertesygdom blev sat i relation til alkoholindtagelse. Sammenholdt med gruppen uden alkoholindtag var der en reduktion i dødelighed af hjertesygdom på 26 % (< 7 genstande/uge), 25 % (7-14 genstande/uge), 50 % (14-21 genstande/uge) og 49 % (> 21 genstande/uge) i de fire grupper, der konsumerede alkohol. Jo højere alkoholindtag, jo højere plasma HDL-kolesterol. Efter korrektion for HDL-kolesterol faldt effekten på hjertesygdom (126). Effekten af et moderat indtag af alkohol på risikoen for hjertesygdom er fundet i befolkninger fra forskellige lande og verdensdele (118;127-135).

Det til dato største studie med 490.000 amerikanske deltagere i Cancer Prevention Study II viste efter 9 års opfølgning, at død af hjertesygdom var 30-40 % lavere hos såvel mænd som kvinder med kendt hjertesygdom, der indtog mindst en genstand dagligt. Effekten var tilsvarende hos personer, der indtog 2-3 eller > 4 genstande dagligt, men mindre hos personer, der forud var hjerteriske (18). Dette sammenholdt med et par tidligere amerikanske studier er med til at fastslå, at effekten af alkohol på hjerte-kar-sygdom er størst hos ældre, og måske ikke tilstede hos yngre individer (13;18) - et fænomen, der har stor betydning i forbindelse med forebyggelse.

5.3 Typer af alkohol og hjertesygdom

I det såkaldte MONICA-studie var dødeligheden af hjertesygdom i Frankrig lav trods et højt fedtindtag, det såkaldte "Franske Paradox", hvilket blev tilskrevet en høj indtagelse af vin (136). Renaud har efterfølgende rapporteret en nedsat risiko for død af hjerte-kar-sygdom i den østlige del af Frankrig blandt personer med et moderat vinforbrug fulgt i ca. 10 år (24) og en nedsat total dødelighed blandt 36.583 midaldrende

mænd fulgt i 13-21 år (137). I en undersøgelse, som primært omfattede europæiske befolkninger, fandtes en invers korrelation mellem indtagelsen af alkohol - særligt vin - og mortalitet af hjertesygdom, men ikke med total mortalitet (138). Korrelationsstudier blev senere støttet af studier fra bl.a. Danmark og England, der pegede på en potentiel mere hjertebeskyttende effekt af vin end af andre typer alkohol (139;140), mens andre ikke fandt forskel (141). Dette skyldes måske, at kosten er forskellig hos eksempelvis vin- og øldrunkere (142-144).

5.4 Drikkemønster og hjertesygdom

Drikkemønsteret har vist sig at spille en vigtig rolle for udviklingen af hjertesygdom. Resultater fra et studie blandt amerikanske mænd tyder på, at den hjertebeskyttende effekt af alkohol afhænger mere af, hvor ofte end af hvor meget, man drikker. Jo hyppigere mændene drak alkohol, jo lavere var deres risiko for at udvikle hjertesygdom (120). Et dansk studie har fundet samme tendens hos mænd, men ikke hos kvinder (29), hvilket betyder, at sammenhængen mellem drikkefrekvens og hjertesygdom måske er kønsbettinget. Studier, som har undersøgt sammenhængen mellem binge-drinking og hjertesygdom, finder samstemmende ingen eller en øget risiko (129;134;145-147). Der er således evidens for, at den hjertebeskyttende effekt af alkohol svækkes eller forsvinder ved binge-drinking. Et italiensk studie har desuden peget på, at det måske især er gavnligt, når alkohol indtages i forbindelse med måltider (148), et resultat som dog ikke er entydigt (120).

5.5 Alkohol og stroke

Stroke (slagtilfælde) kan inddeles i cerebrale infarkter, oftest på aterosklerotisk basis (iskæmisk) og de mindre hyppige blødninger (hæmorrhagier), der ofte har baggrund i forhøjet blodtryk (hypertension).

Tabel 5.1 viser resultaterne fra en række epidemiologiske studier, som undersøgte effekten af alkohol på risikoen for stroke. I Nurses' Health Study sås en beskyttende effekt af et moderat alkoholindtag på risikoen for iskæmisk stroke (123), og dette er bekræftet i en række andre større studier (18;127;149-153). Rødvin synes i nogle tilfælde at have bedre effekt end hvidvin, øl og stærk spiritus (151;153).

I et svensk studie (154) blandt 15.077 midaldrende mænd og kvinder, fulgt i 20 år, var der ingen sammenhæng mellem alkoholindtag og hæmorrhagi. Hos kvinder var der derimod en 40 % risikoreduktion i iskæmisk stroke ved dagligt indtag af op til 5 g

Tabel 5.1

Studier over sammenhængen mellem alkoholindtag og stroke

Studie	Land	Studie-design	Antal personer (antal med stroke)	Resultater
Berger et al (195)	USA	Kohorte	Mænd: 21.870 (557)	En genstand om ugen eller mere reducerede risikoen for iskæmisk stroke med 20 % i forhold til de som drak < 1 genstand pr. uge. Ingen effekt på hjerneblodningsstroke.
Djousse et al (115)	USA	Kohorte	Mænd: 3871 (196) Kvinder: 5300 (245)	Ingen effekt af alkohol på risikoen for iskæmisk stroke.
Eikind et al (127)	USA	Kohorte	Mænd: 1180 Kvinder: 1996 (190 total)	Personer som indtog højest to genstande dagligt, havde nedsat risiko for iskæmisk stroke på 33 %. Ingen effekt ved indtag > 2 genstande pr. dag.
Gill et al (149)	England	Case-kontrol	0 g: 391 (159) * 10-50 g: 402 (218) 100-350 g: 280 (162) > 400 g: 121 (34)	Nedsat risiko ved 10-390 g/uge. Øget risiko ved > 400 g/uge.
Gill et al (160)	England	Case-kontrol	Mænd: 415 (143) Kvinder: 392 (87)	Ingen signifikante fund.
Hansagi et al (154)	Sverige	Kohorte	Total: 15.077 (769)	Hos kvinder var der en 40 % nedsat risiko for død af iskæmisk stroke ved indtag op til 5 g/dag i forhold til kvinder, som aldrig drak. Mænd som bingedrøg på få dage om året havde en øget risiko for iskæmisk stroke, mens kvinder, som aldrig bingedrøg, havde en nedsat risiko.
Malarcher et al (158)	USA	Case-kontrol	Kvinder: 616 (224)	Alkoholindtag op til 24 g/dag havde beskyttende effekt, men blandt typen af drikkevarer havde kun vin en gunstig effekt.
Mukamal et al (151)	USA	Kohorte	Mænd: 38.156 (412)	Over 2 genstande dagligt øgede risikoen for iskæmisk stroke, mens 1-2 genstande dagligt 3-4 gange om ugen tenderede til at reducere risikoen.
Mukamal et al (150)	USA	Kohorte	Mænd: 4410 Kvinder: 2705 (434 total)	En U-formet kurve med ca. 25 % nedsat risiko for iskæmisk stroke ved indtag af 1-6 genstande om ugen.
Reims et al (161)	Norden England USA	Kohorte	0 g: 4216 (253) * 1-7 /uge: 4287 (239) > 8 /uge: 685 (49)	Ingen signifikante fund.
Sacco et al (152)	USA	Case-kontrol	Mænd: 746 (299) Kvinder: 1070 (378)	Der var en 50 % nedsat risiko for iskæmisk stroke ved indtag af indtil 5 genstande dagligt. 5 genstande eller derover pr. dag øgede risikoen.
Stampfer et al (123)	USA	Kohorte	Kvinder: 87.526 (66)	Beskyttende effekt på risiko for iskæmisk stroke af 3-9 genstande pr. uge.
Thun et al (18)	USA	Kohorte	Mænd: 238.206 Kvinder: 251.420	Risikoen for død af stroke var lavere – hos både mænd og kvinder, som indtog < 1 genstand pr. dag, 1 pr. dag, 2-3 pr. dag eller > 4 pr. dag i forhold til ikke-alkoholdrikkere.
Truelsen et al (153)	Danmark	Kohorte	Mænd: 6067 (487) Kvinder: 7262 (346)	U-formet kurve med størst risiko ved < 1 og > 42 genstande pr. uge. Ingen effekt af øl og spiritus, men > 30 % nedsat risiko ved vinindtag.

* antal personer i studiet er inddelt efter antal genstande indtaget pr. uge.

alkohol sammenholdt med kvinder, der aldrig drak alkohol. Derimod fandtes ingen effekt hos svenske mænd. I Physicians' Health Study med 21.870 deltagere fulgt i 12,2 år havde alkohol ingen effekt på risikoen for hæmorrhagisk stroke, mens indtagelse af ≥ 1 genstand pr. uge reducerede risikoen for iskæmisk stroke med ca. 20 % (155). Et gennemgående træk i undersøgelserne er en tilsyneladende beskyttende effekt af alkohol mod iskæmisk stroke.

Derimod er det fundet, at risikoen for hæmorrhagisk stroke er uændret eller øget ved et højt alkoholindtag. Dette understreges også i et review af Puddey et al (156), der konkluderede, at 20-40 g alkohol/dag nedsætter risikoen for iskæmisk stroke, mens > 60 g/dag øger risikoen for både iskæmisk og hæmorrhagisk stroke (132;149;157-159).

5.6 Alkohols effekt på risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom

Der er foretaget en række undersøgelser, herunder kortvarige interventionsundersøgelser, med det formål at klarlægge mekanismerne bag den mulige gunstige effekt af alkohol på hjerte-kar-sygdom.

5.6.1 Lipider

Mange studier har overbevisende dokumenteret en sammenhæng mellem alkoholindtagelse og øget HDL-kolesterol (142;153;162-168). Effekten på HDL skyldes sandsynligvis øget syntese af apolipoprotein A (167;169-172), men andre mekanismer kan være af betydning (173;174). I en metaanalyse af 40 korttidsstudier fandt man, at 30 g alkohol/dag øgede HDL-kolesterol med knap 10 % (167). Effekten af alkohol på LDL-kolesterol varierer, men LDL-kolesterol er ofte relativt lavt hos kroniske alkoholikere (142;164;172;175;176). Enkelte studier tyder på, at alkohol reducerer forekomsten af de mere aterogene små tætte LDL-partikler (121;172;177), mens triglyceridniveauet stiger ved et forbrug > 30 g/døgn (91).

I et mindre studie fandt man, at lipidprofilen var uafhængig af drikkemønstret (176).

5.6.2 Blodtryk

Alkoholindtagelse er en risikofaktor for udvikling af forhøjet blodtryk (hypertension) i mange epidemiologiske undersøgelser, især ved et stort alkoholindtag (156;167;178;179).

McFadden et al (180) konkluderede i deres review, at moderat korttidsindtagelse af alkohol øgede systolisk og diastolisk blodtryk signifikant med henholdsvis 2,7 og 1,4 mmHg. I en metaanalyse, omfattende 15 randomiserede studier og 2.234 personer, var reduktion i alkoholindtagelse forbundet med et systolisk blodtryksfald på 3,3 og et fald i diastolisk blodtryk på 2,0 mmHg (181).

Epidemiologiske studier publiceret efter 2003 viser, at hypertension er hyppigere ved et ugentligt alkoholindtag på > 30 genstande sammenholdt med personer, der ikke drak alkohol (182). Omvendt var alkoholindtagelse (uanset typen af drikkevarer) positivt korreleret til blodtryk hos mænd - men ikke kvinder - i en spansk undersøgelse af næsten 5.000 personer (142). Der er imidlertid også studier, der har fundet en J-formet sammenhæng mellem blodtryk og alkoholindtagelse med lavest blodtryk ved en lav/moderat indtagelse af alkohol (167;179;183).

En af forklaringerne på de divergerende resultater afdækkes muligvis i studier, hvor døgnblodtryksmåling har været benyttet, idet blodtrykket faldt timer efter indtagelse af alkohol til aftensmaden, men steg om natten og næste morgen (184-186). Endelig var døgnblodtrykket 2-3 mmHg højere hos mænd efter indtag af øl med 5 % alkohol end efter øl med et lavt alkoholindhold (166).

Nogle epidemiologiske studier har fundet, at rødvin har gunstigere effekt på blodtrykket end andre drikkevarer med alkohol (187;188), mens dette ikke har været tilfældet i andre undersøgelser (189).

Effekten af alkohol er også undersøgt hos personer med hypertension. I Health Professionals-studiet blev 11.711 mænd med hypertension fulgt i 16 år (83). Man fandt, at risikoen for hjertesygdom var nedsat blandt alkoholforbrugere sammenholdt med dem, der ikke drak alkohol. I Physicians` Health Study var total mortalitet og død af hjerte-kar-sygdom 27-44 % lavere hos hypertensive personer, der drak alkohol ugentligt eller dagligt sammenlignet med dem, der sjældent eller aldrig drak alkohol (190).

5.6.3 Hæmostase

Renaud et al (191) fandt, at alkohol hæmmer trombocyttaggregation, hvilket også er rapporteret i andre undersøgelser (174;192). Nogle studier har vist, at plasminogen activator inhibitor-1 stiger efter indtagelse af alkohol (193-195), mens effekten på andre fibrinolysemål er usikker (196). Et fald i fibrinogen efter alkohol er set i adskil-

lige (142;168;175;193;197-199), men ikke alle studier (200;201). I en metaanalyse af 40 studier faldt fibrinogen med få procent efter indtagelse af alkohol (167).

5.6.4 Endotel

Endoteldysfunktion er et karakteristisk og tidligt fund ved aterosklerose, som afspejler sig ved undersøgelse af flow-medieret vasodilation (FMD) af arteria brachialis (202). Effekten af alkohol på FMD har imidlertid givet divergerende resultater (178;185;203-208). I et tværsnitsstudie af alkohols betydning for stivhed af arterier var der en gunstig effekt af moderate doser af alkohol, men ikke ved indtagelse af > 20 ugentlige genstande i en undersøgelse af 374 mænd (209). Endotelfunktion kan også vurderes ved måling af andre substanser med pro- eller antiaterosklerotisk/trombotisk effekt, der produceres i karvæggen, men også her gælder det, at der ikke er konklusive data for disses påvirkning af alkohol (193;206;208;210;211).

5.6.5 Inflammation

Inflammation er central i aterogenesen, og der er få data, der kunne tale for en effekt af alkohol i kliniske studier på diverse inflammatoriske markører (92;168;211;212).

5.6.6 Glukose/insulin

Som tidligere nævnt er der visse holdepunkter for en gunstig effekt af alkoholindtag på insulinfølsomhed og risikomarkører hos personer med metabolisk syndrom (84;85;91;92;213;214).

5.6.7 Andet

Adiponektin er et hormon, der dannes i fedtvæv, og som har flere gunstige effekter i relation til risiko for hjertesygdom, f.eks. øger det insulinfølsomheden, er antiinflammatorisk og øger HDL-kolesterol. Der er fundet en positiv association mellem adiponektin og alkoholindtagelse (165;215).

Homocystein er en risikomarkør for vaskulær sygdom, men interventioner, der har nedsat plasma homocystein, har ikke reduceret risikoen for hjertesygdom (216), og effekten af alkohol på homocysteinniveauet i plasma er usikker (217).

5.7 Delkonklusion

Epidemiologiske undersøgelser har vist en positiv association mellem et moderat indtag af alkohol og hjerte-kar-sygdom. Dette er bedst dokumenteret hos midaldrende

mænd, mens der er få data hos personer under 40 år. Der synes at være den laveste risiko for hjerte-kar-sygdom ved 1-3 genstande/døgn hos mænd og lidt lavere alkoholindtag hos kvinder, mens et forbrug over genstandsgrænserne øger risikoen for hjerte-kar-sygdom og død, især af stroke, maligne arytmier og kardiomyopati.

Den gunstige effekt af moderat alkoholindtag synes at være knyttet til alkohol per se. For rødvin er der måske en ekstra udtalt effekt på hjerte-kar-sygdom pga. indholdet af bl.a. antioxidanter som polyfenoler. Den gunstige effekt af alkohol er givetvis multifaktoriel. Størst betydning regnes en øgning af plasma HDL-kolesterol at have, men en gunstig effekt på hæmostasen, insulinfølsomheden og fedtvævet bidrager formentlig også.

Drikkemønstret spiller en vigtig rolle, idet et stabilt indtag synes at have en gunstige effekt end det samme antal genstande fordelt på færre (få) dage.

6. Kræft

Antallet af nye kræfttilfælde stiger i Danmark, fra omkring 9.000 tilfælde i midten af 40'erne til over 32.000 tilfælde ved årtusindskiftet (218). Det betyder, at hver 3. dansker får diagnosticeret kræft, før de fylder 75 år. De 5 hyppigste kræftformer for kvinder er brystkræft, alm. hudkræft, lungekræft, tyktarmskræft og livmoderkræft. For mænd er de 5 hyppigste kræftformer alm. hudkræft, lungekræft, prostatakræft, tyktarmskræft og kræft i urinblæren (218).

6.1 Mekanismer og eksperimentelle data

Alkohols (ethanols) primære nedbrydningsprodukt er acetaldehyd, der er toksisk, mutagen og øger tumordannelse hos dyr (219). Acetaldehyd påvirker DNA-syntese og -reparation. En række studier har vist, at polymorfier i de gener, der koder for enzymer ansvarlige for oxidation af ethanol og acetaldehyd (ALDH1, ALDH2) har betydning for den alkoholrelaterede kræftfrisiko. I nogle studier er det vist, at polymorfierne kan modificere den alkoholrelaterede kræftfrisiko. Disse fund støtter således hypotesen om acetaldehyds rolle i den alkoholrelaterede kræftudvikling. Også andre gener af betydning for folatmetabolisme og DNA-reparation har i nogle studier vist at have en gen-alkohol interaktion i relation til forskellige kræftformer. I dyreforsøg er det fundet, at alkohol både påvirker igangsættelsen og udviklingen af den sygdomsproces, som kan føre til kræft (påvirker både initierings- og promotionsstadiet i carcinogenesen).

Andre mekanismer, som muligvis kan ligge bag den kræftfremkaldende effekt af alkohol, er alkohols virkning som opløsningsmiddel for andre kræftfremkaldende stoffer fra f.eks. tobaksrøg. Endvidere kan alkohol ændre folatmetabolismen og dermed påvirke DNA-methylering, og herigennem kontrollen af gener, der har en rolle i kræftudviklingen. Alkohol kan påvirke indtagelse, absorption og metabolisme af B₁₂- og B₆-vitamin. Også mangel på A-vitamin har været foreslået som en alkoholmedieret kræftfremkaldende mekanisme. Endelig øger alkohol østrogenkoncentrationen i blodet, hvilket spiller en rolle for hormonafhængige kræftformer, som for eksempel brystkræft (220). Boffetta et al (221) har anslået, at 3,6 % af alle kræfttilfælde på verdensplan kan tilskrives alkoholindtagelse, en andel der er højest i Central- og Østeuropa.

I det følgende gives en summarisk oversigt over evidensen af alkohols betydning for en række vigtige kræftformer. Hvor det er muligt, vil betydningen af drikkevarer (øl, vin, spiritus etc.) og drikkemønster inddrages, og de mulige specifikke mekanismer, hvorigennem alkohol virker kræftfremkaldende på den nævnte kræftform, vil blive diskuteret.

Antallet af tilfælde af de enkelte kræftformer angives som det gennemsnitlige antal nye tilfælde pr. år i Danmark i perioden 1996-2000 (222).

6.2 Kræft i mundhule, svælg og spiserør

Kræft i mundhule og svælg er forholdsvis sjældne kræftformer i Danmark med omkring 200 tilfælde for hver af de to typer for mænd og kvinder tilsammen. Sygdommen er hyppigst hos mænd, hvor der også ses en stigende tendens.

Kræft i spiserøret er også hyppigst hos mænd. I Danmark har vi årligt 253 tilfælde blandt mænd og 101 tilfælde blandt kvinder, også denne kræftform er stigende blandt mænd. Disse kræftformer ses hyppigst blandt rygere, og det har været kendt siden 1950'erne, at alkohol øger risikoen for kræft i mundhule, svælg, strube og spiserør. Undersøgelser har vist en sammenhæng mellem, hvor længe man har drukket og hvor meget alkohol, der er indtaget og hyppigheden af de nævnte sygdomme. Der er påvist en multiplikativ effekt af alkohol og rygning, dvs. at risikoen for alkohol skal ganges med risikoen for rygning for at få den samlede effekt (220;223;224). Denne effekt kan forklares med, at alkohol kan virke som opløsningsmiddel for de kræftfremkaldende stoffer i tobaksrøgen, og de områder, som kommer i direkte kontakt med alkoholen, skulle derfor være særligt udsatte, eksempelvis tunge og svælg (225;226).

De seneste år er der publiceret en del undersøgelser, som har vist en øget effekt af alkohol, også hos ikke-rygere (227-230). I en ny undersøgelse omfattende 15 case-kontrol-studier fandtes blandt aldrig-rygere en fordoblet risiko (OR = 2,04; 95 % CI 1,29-3,21) for kræft i svælg og luftrør ved et forbrug på ≥ 3 genstande dagligt, sammenlignet med aldrig-drikkere (231).

Der har ikke kunnet påvises konsistente forskelle vedrørende typen af drikkevarer (øl, vin, spiritus etc.). Generelt var den type af drikkevarer, som var associeret med den højeste indtagelse også associeret med den højeste risiko (232).

Det er således klart, at alkoholindtagelse, og ikke mindst rygning, er ansvarlig for langt de fleste tilfælde af kræft i mundhule, svælg og spiserør udgået fra pladeepitel. Daglig alkoholindtagelse kan øge risikoen for disse kræftformer 2-3 gange ved en indtagelse på omkring 50 g/dag. Dette gælder dog ikke adenocarcinomer i spiserøret, som udgør omkring 20-25 % af alle tilfælde af spiserørskræft.

6.3 Kræft i mavesækken

Kræft i mavesækken er blandt de 20 hyppigste kræftformer hos mænd og kvinder. Sygdommen er sjælden før 40-års-alderen og stiger herefter med alderen. Hyppigheden i Danmark er faldet stærkt siden 1943, men sygdommen er meget hyppig i flere asiatiske lande. I Danmark diagnosticeres årligt 321 tilfælde blandt mænd og 196 tilfælde blandt kvinder. Sygdommen har en dårlig prognose. Mindre end 15 % er i live efter 5 år. Infektion med bakterien *Helicobacter Pylori* er stærkt associeret med forekomsten af mavekræft. Tidlige studier har typisk ikke kontrolleret for *Helicobacter Pylori*, hvorfor resultaterne er forbundet med stor usikkerhed om effekten af alkohol.

I et review fra 1994 påvistes en signifikant association med alkoholindtagelse i kun to ud af 12 kohortestudier (233). Efterfølgende kohortestudier har ikke konsistent kunnet støtte disse fund. I et nyere norsk studie fandtes ingen direkte sammenhæng mellem alkoholindtagelse og kræft i mavesækken, men for deltagere, der røg mere end 20 cigaretter dagligt, fandtes en 4-5 gange øget risiko ved en samtidig indtagelse af alkohol på mere end 5 gange i løbet af 14 dage (234).

Der er på nuværende tidspunkt ikke evidens for en klar sammenhæng mellem indtagelse af alkohol og udvikling af kræft i mavesækken.

6.4 Kræft i leveren

Der diagnosticeres årligt gennemsnitligt 160 og 101 tilfælde af primær leverkræft blandt henholdsvis mænd og kvinder i Danmark. Forekomsten var stigende indtil 1980'erne. Herefter har der været en stagnerende tendens hos mænd og faldende hyppighed hos kvinder. På verdensplan er Danmark et lavrisikoområde.

En høj alkoholindtagelse er en risikofaktor for skrumpeliver. En metaanalyse fandt således en 27 gange højere risiko ved en daglig alkoholindtagelse på mere end 100 g

sammenlignet med personer, der ikke drak alkohol (235). Skrumpelever er samtidig en veletableret risikofaktor for primær leverkræft. Således fandtes i en undersøgelse af patienter med leverkræft, at omkring 80 % havde skrumpelever (236). Det er imidlertid ikke alle patienter med skrumpelever, som udvikler kræft, så den direkte kræftfremkaldende effekt af alkohol på levercellerne diskuteres stadig. Flere faktorer kan spille ind, som tobaksrygning, typen af drikkevarer (øl, vin, spiritus etc.), kost og forhold relateret til socioøkonomisk status (236). Alkohols nedbrydningsprodukt, acetaldehyd, har vist sig at kunne skade levercellerne direkte og medføre en øget proliferation af disse (237).

Da alkohols kræftfremkaldende effekt på leveren ofte først viser sig, efter at patienterne har udviklet skrumpelever og andre leversygdomme, og da disse patienter ofte nedsætter deres alkoholforbrug, er det vanskeligt at vurdere den kvantitative betydning af alkohol på udviklingen af primær leverkræft.

6.5 Kræft i bugspytkirtlen

Kræft i bugspytkirtlen er forholdsvis hyppig, med årligt omkring 700 tilfælde i Danmark, næsten lige hyppig hos mænd og kvinder. Sygdommen, der har en meget dårlig prognose, har i de seneste år vist tendens til en stagnation. Sygdommen er hyppigere hos rygere.

I en metaanalyse af 17 studier - heraf 4 kohortestudier - som havde undersøgt sammenhængen mellem alkoholindtagelse og blandt andet kræft i bugspytkirtlen, blev der ikke fundet nogen signifikant sammenhæng (238). Der er imidlertid en etableret association mellem en høj alkoholindtagelse og udviklingen af en kronisk betændelse i bugspytkirtlen, som igen har været associeret til udviklingen af kræft i bugspytkirtlen.

At alkohol kan have betydning for udviklingen af kræft i bugspytkirtlen kan således ikke udelukkes. Yderligere forskning må belyse denne sammenhæng (239).

6.6 Kræft i tyk- og endetarm

Disse kræftformer er meget hyppige med et årligt gennemsnit på i alt 959 og 1.122 tilfælde af henholdsvis tyktarmskræft hos mænd og kvinder. Mens tyktarmskræft i flere år har været stigende, har der været et svagt fald i hyppigheden af endetarmskræft.

Kræftformerne er associeret med en vestlig livsstil og ses meget sjældent i f.eks. Indien. Tyktarmskræft er blevet sat i relation til en række livsstilsfaktorer, som overvægt, fysisk inaktivitet, rygning, højt alkoholindtag og et højt indtag af rødt kød.

En række undersøgelser støtter en sammenhæng mellem alkoholindtagelse og udviklingen af kræft i tyk- og endetarm. I en analyse af 8 kohortestudier fra USA og Europa, baseret på 4.687 cases med mellem 6 og 16 års opfølgning, fandtes en stigende risiko for kræft ved et alkoholindtag på ≥ 30 g/dag med en dosis/respons-sammenhæng med 16 % øgning for 30-45 g alkohol/dag og 41 % øgning for ≥ 45 g alkohol/dag sammenlignet med intet indtag (240). Der fandtes en association for både den øverste og nederste del af tyktarmen samt endetarmen, mens der ingen klar forskel var i risikoen for de forskellige typer drikkevarer (øl, vin, spiritus etc.). Disse fund er bekræftet i en nyere prospektiv undersøgelse fra Japan (241), baseret på 307 cases blandt mænd. I denne undersøgelse fandt man en 4,2 gange øget risiko ved en høj alkoholindtagelse på $> 45,6$ g/dag for den nederste del af tyktarmen og en 1,8 gang forøget risiko for kræft i endetarmen sammenlignet med personer, der aldrig har drukket alkohol (241). Undersøgelsen fandt ingen sammenhæng for øverste del af tyktarmen (241).

Hypotesen om, at alkohol øger risikoen for tyk- og endetarmskræft, er fremkommet gennem de seneste 10-15 år, selv om studier allerede tilbage til 1970'erne påviste en sammenhæng mellem alkoholindtagelse og endetarmskræft.

En række kostfaktorer menes også at have indflydelse på risikoen for tyk- og endetarmskræft. Således kan et lavt folatindtag øge risikoen. Da alkoholindtagelsen påvirker folatmetabolismen, er der muligvis en interaktion mellem indtagelsen af folat og alkohol, således at risikoen for tyk- og endetarmskræft er højere hos personer, som samtidig har en lav folatindtagelse fra kost og kosttilskud. I den tidligere omtalte analyse af kohortestudier (240) viste stratificerede analyser, at risikoen for tyk- og endetarmskræft tenderede til at være højere, om end ikke signifikant, for de personer, som var henholdsvis i den laveste tertiel for folatindtagelse, i de laveste to tertiler for methioninindtagelse, som ikke anvendte kosttilskud eller som var tidligere eller nuværende rygere.

Risikoen for tyk- og endetarmskræft øges altså ved moderat indtagelse af alkohol. I et ekspertmøde, afholdt i 2007, inden for International Agency for Research of Cancer

(IARC), WHO, som vil blive publiceret i IARC Monographs Volume 96, blev det vurderet, at en indtagelse af alkohol på omkring 50 g/dag øger risikoen for kræft i tyk- og endetarm med 40 % sammenlignet med personer, der ikke drikker alkohol (242).

6.7 Kræft i brystet

Brystkræft er den hyppigste kræftsygdom blandt kvinder, og hyppigheden har været støt stigende siden 1960'erne. Der diagnosticeres årligt ca. 4.000 kvinder med brystkræft i Danmark, og ca. 1.300 kvinder dør årligt af sygdommen (243). En kvindes livstidsrisiko for at få sygdommen før 75-års-alderen er næsten 9 %.

Den stigende indtagelse af alkohol blandt kvinder øger antallet af brystkræfttilfælde. Alkoholindtagelse hos kvinder medfører flere tilfælde af brystkræft end antallet af alle andre alkoholrelaterede kræftformer tilsammen (232).

Der er gennem de seneste 10-15 år publiceret en del data fra prospektive studier, som viser, at risikoen for brystkræft øges proportionalt med antallet af genstande pr. dag. Bl.a. blev der i 2002 publiceret en stor undersøgelse, baseret på 80 % af den tilgængelige internationale litteratur om alkohol og brystkræft. Resultaterne viste en 7,1 % øget risiko for hver ekstra daglig genstand (244). At der er en moderat men signifikant risikoforøgelse bekræftes af en helt ny undersøgelse af 4.285 invasive brystkræfttilfælde fra det europæiske EPIC-studie, baseret på data fra 274.688 kvinder fra 10 lande (245). Der var en 13 % øget risiko ved en daglig indtagelse på > 19 g/dag sammenlignet med referencegruppen, der indtog mellem 0 og 1,5 g/dag (245). Denne tilsyneladende beskedne risikoforøgelse er dog af stor betydning, da næsten alle kvinder i Danmark drikker alkohol, og fordi brystkræft er den hyppigste kræftform blandt kvinder i Danmark. Alkohol øger risikoen for brystkræft hos kvinder, både før og efter overgangsalderen. Betydningen af binge-drinking er kun undersøgt i ganske få studier (246), mens betydningen af drikkevarer (øl, vin, spiritus etc.) er undersøgt i flere studier. På det foreliggende grundlag kan der ikke identificeres forskelle i risikoen ved indtagelse af forskellige typer drikkevarer, som øl, vin og spiritus (245;247;248).

Betydningen af livstidsindtagelse og tidlig alkoholdebut har været undersøgt i en række studier. Den sammenfattende konklusion er, at det er alkoholindtagelsen i tiden op til sygdommens diagnose, som er den helt afgørende faktor for den enkelte kvindes risiko.

Alkohol har formentlig flere virkningsmekanismer i relation til udviklingen af brystkræft. Alkohol øger koncentrationen af østrogenmetabolitter i serum og nedsætter koncentrationen af østrogenbindende proteiner hos både premenopausale og postmenopausale kvinder (249).

Alkoholindtagelse har, som tidligere nævnt, en negativ indflydelse på folatabsorption og metabolisme. Flere prospektive undersøgelser har fundet, at den øgede risiko for brystkræft ved alkoholindtagelse kan reduceres, hvis der samtidig indtages tilstrækkelig folat. I en metaanalyse af undersøgelser fra 1996-2006, der inkluderede 9 prospektive kohortestudier og 14 case-kontrol-studier, fandt man i resultaterne for fire ud af de fem prospektive studier tegn på, at en høj folatindtagelse kan nedsætte risikoen for brystkræft associeret med alkoholindtagelse (250).

Der er således overbevisende holdepunkter for, at selv en moderat alkoholindtagelse øger risikoen for brystkræft hos kvinder, mens det stadig ikke er afklaret, hvor stærk indflydelse en række modificerende forhold, som folatindtagelse, brug af hormoner i overgangsalderen og genetisk prædisposition, har på denne sammenhæng.

Enkelte undersøgelser viser, at også brystkræft hos mænd øges ved alkoholindtagelse. I en nyere europæisk multicenter case-kontrol-undersøgelse fandtes en risikoforøgelse på 16 % pr. 10 g daglig alkohol (251). Brystkræft hos mænd er dog en meget sjælden sygdom, med omkring 20 tilfælde årligt i Danmark.

6.8 Kræft i lungerne

Lungekræft er en hyppig sygdom hos både mænd (2.015 tilfælde) og kvinder (1.460 tilfælde), med en livstidsrisiko for at få sygdommen før 75 år på 6 % for mænd og 5 % for kvinder. Mere end 90 % af tilfældene hos mænd og 80 % hos kvinder kan tilskrives tobaksrygning.

I en analyse af 7 prospektive kohorteundersøgelser, der omfattede 3.137 tilfælde af lungekræft, fandt man en øget risiko for de mænd, som drak mere end 30 g/dag sammenlignet med dem, som ikke drak alkohol, og mest udtalt for ikke-rygende mænd (252). Det er dog vanskeligt fuldstændig at udelukke "residual confounding" fra rygning, så alkohols faktiske betydning for udviklingen af lungekræft er vanskeligt at kvantificere.

6.9 Kræft i prostata

Kræft i prostata er en hyppig kræftform hos mænd. Forekomsten stiger med alderen, og forekomsten har været stigende, specielt siden midten af 1990'erne, hvilket til dels må tilskrives bedre diagnostik. Antallet af tilfælde pr. år i Danmark er 1.744, og prognosen viser en relativ 5 års overlevelse på 43 %.

Alkohol ser ikke ud til at øge risikoen for prostatakræft, om end resultater fra nyligt publicerede kohortestudier er inkonsistente (253-256).

6.10 Andre kræftformer

For en række rækker andre kræftformer foreligger der enkelte undersøgelser, der ikke muliggør en samlet konklusion.

En række prospektive studier har ikke kunnet påvise nogen association mellem alkoholindtagelse og risikoen for æggestokkekræft (257;258). Der er ligeledes heller ikke fundet nogen sammenhæng mellem alkoholindtagelse og kræft i livmoderen, senest i et prospektivt hollandsk kohortestudie med 280 cases og 11,5 års follow-up (259).

En række case-kontrol-studier og prospektive kohortestudier har fundet en invers beskyttende sammenhæng mellem moderat alkoholindtagelse og nyrekræft. Dette er blevet bekræftet i en analyse af 12 prospektive studier. En alkoholindtagelse på ≥ 15 g/dag var associeret med en 28 % lavere risiko for nyrekræft, sammenlignet med ikke-drikkere (260). Årsagen til denne inverse sammenhæng tilskrives alkohols effekt på kolesterolkoncentrationen og insulinresistens (261-263).

6.11 Delkonklusion

Alkoholindtag er en vigtig årsag til en række kræftsygdomme, det gælder kræft i mundhule, svælg, spiserør, lever, tyk- og endetarm samt brystkræft hos kvinder (232). Denne sammenhæng er påvist i en række epidemiologiske studier, og i langt de fleste undersøgelser tyder det på, at det er ethanol per se, der øger risikoen, og at der ikke er forskellig effekt afhængig af, hvilke drikkevarer (øl, vin, spiritus etc.) der indtages.

Konklusionen er i overensstemmelse med den konklusion, man nåede frem til på ekspertmødet på IARC (242).

At to så hyppige kræftformer, som brystkræft og kræft i tyk- og endetarm, er associeret med alkoholindtagelse, betyder, at en række tilfælde af disse kræftformer ville kunne forebygges, hvis alkoholindtagelsen blev nedsat i Danmark. Antallet af kvinder med brystkræft, som skyldes alkoholindtagelse, overgår ifølge Bofetta og Hashibe (232) antallet af samtlige andre alkoholrelaterede kræftformer.

Risikoen for brystkræft øges proportionalt med indtaget af alkohol, en 10 g/dag højere indtagelse medfører en 3-10 % højere risiko.

Undersøgelser har ikke kunnet vise en større risiko for brystkræft ved tidlig drikkestart - heller ikke, at en større risiko for brystkræft er afhængig af den samlede livstidsindtagelse, når der tages højde for nuværende indtagelse. Det ser ud til, at det i høj grad er indtagelsen af alkohol i tiden op til sygdommens diagnose, som er den afgørende faktor.

7. Konklusion

Rapporten tager udgangspunkt i betydningen af alkohol for udviklingen af fedme, type 2-diabetes, hjerte-kar-sygdom og forskellige kræftformer. Udgangspunktet har været ønsket om at undersøge disse sammenhænge ved et alkoholforbrug under genstandsgrænserne. Der er således ikke i nærværende rapport foretaget nærmere vurdering af effekterne for storforbrugere af alkohol. Det har ikke været hensigten at komme med generelle anvisninger for alkoholforbrug, da disse allerede foreligger, men i stedet at udarbejde mere differentierede oplysninger, afhængig af alder, køn og drikkemønster.

Langt de fleste undersøgelser af alkohols betydning for helbredet omfatter midaldrende eller ældre (her defineret som personer over 45-50-års-alderen). Det betyder, at vi ikke præcist kender helbredssekvenserne af et alkoholforbrug gennem hele voksenlivet. Vi ved derfor ikke, om den positive association mellem alkoholforbrug og type 2-diabetes samt mellem alkohol og hjerte-kar-sygdom opstår som følge af et moderat alkoholforbrug gennem hele voksenlivet eller blot over en kortere årrække. Der er tegn på, at alkohols effekt medieres via forskellige mekanismer, hvoraf nogle er mere akutte, mens andre er mere langvarige. Der er ikke fundet en entydig sammenhæng mellem alkoholindtag og fedmeudvikling. Derimod ser der ud til at være en lineær sammenhæng mellem tiltagende alkoholforbrug og stigende hyppighed af en række kræftformer.

7.1 Unge

Der mangler studier, som har undersøgt effekten af alkohol på risikoen for livsstilssygdomme blandt unge. Det ser dog generelt ikke ud til at være hensigtsmæssigt at "binge-drikke".

7.1.1 Unge kvinder

Alkohol er den kendte kostfaktor, der er stærkest associeret til udvikling af brystkræft. En lang række prospektive kohorteundersøgelser har vist, at risikoen for brystkræft er lineært sammenhængende med alkoholforbruget med en stigning i relativ risiko på ca. 7 % for hver ekstra daglig genstand. Der ser ikke ud til at være en nedre risikofri grænse, hvad angår brystkræft.

7.1.2 Unge mænd

Et forbrug under genstandsgrænserne har sandsynligvis hverken skadelige eller gavnlige somatiske effekter blandt yngre mænd.

7.2 Midaldrende og ældre

Et moderat alkoholindtag ser ud til at være associeret med den laveste risiko for at udvikle type 2-diabetes hos både mænd og kvinder. Drikkemønstret ser ud til at spille en rolle for udviklingen af type 2-diabetes, idet indtag af høje doser (≥ 210 g) på 1-3 dage øger risikoen ca. 5 gange, mens samme alkoholmængde fordelt over en uge tilsyneladende ikke er forbundet med en øget risiko.

En lang række epidemiologiske undersøgelser fra forskellige lande har vist, at et moderat indtag af alkohol er associeret med den laveste forekomst af hjerte-kar-sygdom. Dette fænomen er absolut bedst dokumenteret hos midaldrende og ældre mænd, men er i de seneste år også fundet hos midaldrende kvinder. Her synes drikkemønstret også at have betydning. Et stabilt alkoholindtag fordelt over ugens dage synes at være bedre end at indtage den samme totale alkoholmængde på få dage.

Alkoholindtag er associeret med forekomsten af en række kræftsygdomme, bl.a. kræft i mundhule, svælg, spiserør, lever, tyk- og endetarm samt i bryst. Især brystkræft risikoen ser ud til at spille en væsentlig rolle og at være forhøjet ved et let til moderat forbrug af alkohol.

7.2.1 Midaldrende og ældre kvinder

Den laveste risiko for type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom ses ved et dagligt alkoholindtag på ca. 1 genstand hos kvinder.

Alkohol øger risikoen for brystkræft hos midaldrende såvel som hos de yngre kvinder, og risikoen stiger proportionalt med antallet af genstande. For midaldrende og ældre kvinder (her defineret som personer over 45-50-års-alderen) skal den nedsatte risiko for hjerte-kar-sygdom og type 2-diabetes derfor vurderes i forhold til den øgede risiko for brystkræft. Der er dog sparsom viden om de alders- og kønsstratificerede relative risici for såvel alkohols betydning for brystkræft som for hjerte-kar-sygdom, hvorfor det ikke synes muligt at komme med pålidelige estimater for ætiologiske fraktioner i denne gruppe af befolkningen. Ca. 4.000 kvinder diagnosticeres hvert år med bryst-

kræft, og ca. 1.300 dør årligt af sygdommen. Omvendt dør ca. 12.000 danske kvinder årligt af hjerte-kar-sygdom. På denne baggrund vurderes det, at et alkoholindtag på 1 genstand dagligt giver den samlede laveste sygdomsrisiko for midaldrende og ældre kvinder.

Drikkemønstret er sandsynligvis også af betydning hos kvinder, men måske mere komplekst end for mænd.

7.2.2 Midaldrende og ældre mænd

Den laveste risiko for type 2-diabetes ses ved et dagligt alkoholindtag på ca. 3 genstande. For mænd, der drikker alkohol, ser risikoen for at udvikle hjerte-kar-sygdom ligeledes ud til at være reduceret med den laveste risiko ved et dagligt forbrug på 1-3 genstande. Nyere undersøgelser blandt mænd har vist en klar betydning af drikkemønstret, idet et "steady" forbrug ser ud til at være mere hensigtsmæssigt end et "binge-forbrug".

8. Ordliste

Aterosklerose	Ved aterosklerose forekommer forsnævring af arterier, hvorved blodgennemstrømningen helt eller delvist blokeres. Forsnævringen er opstået ved aflejring af kolesterolholdige "skumceller" og bindevæv - såkaldte plaques - på indersiden af arterievæggen.
Akut myokardieinfarkt	Blodprop i hjertet.
Binge-drinking	Indtagelse af 5 eller flere genstande ved samme lejlighed.
Case-kontrol-studie	Man sammenholder data fra cases, som omfatter personer, der har udviklet sygdom med data fra raske kontrolpersoner.
Cerebrale infarkter	Blodprop i hjernen.
Cochrane review	Cochrane databasen indeholder bl.a. opdaterede systematiske oversigter (sammenfatninger) af randomiserede kontrollerede forsøg og kliniske behandlingsresultater inden for sundhedsområdet. Oversigterne udarbejdes af Cochranes arbejdsgrupper.
Confounder	En faktor, som kan have indflydelse både på den formodede risikofaktor (årsagen) og sygdommen (virkningen). Eksempler på confoundere kan være køn, alder, fedme, rygning mv.
Diabetes mellitus	Sukkersyge. Sygdom karakteriseret ved utilstrækkelig insulinsekretion, nedsat insulinfølsomhed, nedsat glukosetolerance og tendens til udvikling af organskader.
Endotel	Celler, som beklæder indersiden af alle blodkar og hjertet.

Fibrinolyse	Nedbrydning af proteinet fibrin, som udgør grundsubstansen i et blodkoagel (størknet blod). Nedbrydningen sker vha. enzymet plasmin.
Glukoneogenese	Dannelse af glukose fra eksempelvis fedt eller protein.
Glukose	Et kulhydrat, som alle organismens celler kan forbrænde.
Glykogen	Et forgrenet kulhydrat opbygget af glukosemolekyler. Det findes deponeret i muskler og lever.
Glykogenolyse	Omdannelse af glykogen til glukose.
Hjerte-kar-sygdomme	En samlet betegnelse for sygdomme i hjerte- og kar-kredsløbene.
Hyperinsulinæmi	Forhøjet koncentration af insulin i blodet.
Hypoglykæmi	Abnormt lav koncentration af glukose i blodet.
Hæmostase	Standsning af en blødning.
Infarkt	Vævsdød som følge af stærkt nedsat eller ophævet blodgen-nemstrømning.
Inflammation	Betændelse. Et kompleks af processer i bindevæv som orga-nismens lokale reaktion på cellebeskadigelse.
Insulin	Et hormon der dannes i betacellerne i de langerhanske øer i bugspytkirtlen. Insulin stimulerer vævenes optagelse og forbrænding af glukose, dannelsen af muskelglykogen m.m. Fremstilles vha. genteknologi og anvendes til behandling af diabetes mellitus (sukkersyge).

Interventionsforsøg	En mulig association mellem en eksponerende faktor og et bestemt udfald, bør, når det er muligt, afprøves i en interventionsundersøgelse. Her følges principperne fra den randomiserede, kliniske undersøgelse (se også under randomiseret design). I interventionsundersøgelsen gives en bestemt type behandling, f.eks. en given kost, og effekten sammenholdes med effekten hos kontrolpersoner.
Iskæmisk hjertesygdom	Sygdom i hjertet forårsaget af iltmangel i hjertemusklen.
Kardiomyopati	Sygdom i hjertemuskulaturen.
Kohortestudie	Udgangspunktet er en gruppe personer eller en gruppe patienter, som følges over tid. Ved at registrere relevante risikovariabeler, når personerne indgår i kohorten, kan disse sættes i relation til udviklingen af forskellige hændelser.
Laktat	Mælkesukker.
Laktatacidose	Forhøjet surhedsgrad af blodet som følge af mælkesyreophobning.
Maligne arytmier	Alvorlige forstyrrelser i hjerterytmen.
MEOS	Et enzymesystem som kan nedbryde alkohol.
Metaanalyse	En metaanalyse er en samlet, systematisk statistisk bearbejdning af mange ensartede videnskabelige undersøgelser, udført over samme emne.
NAD	Forkortelse for nicotinamid adenin dinucleotid, der er et vigtigt koenzym for mange enzymer involveret i oxidations- og reduktionsprocesser.
NADH	Den kemiske skrivemåde for reduceret NAD.

Odds Ratio (OR)	Odds for udfaldet i en behandlingsgruppe divideret med odds i kontrolgruppen. Eksempel: Hvis Odds Ratio for brug af folsyre efter anbefalingen f.eks. er 1,96 for højtuddannede, betyder det, at sandsynligheden (udtrykt ved odds) for, at personen har fulgt anbefalingen er 96 % større for højtuddannede i forhold til sammenligningsgruppen.
Percentil	Angives i procent. 95 %-percentilen defineres som den observation, for hvilken det gælder, at 95 % af observationerne er omfattet af observationen.
Pyruvat	Et produkt af glykolysen.
Randomiseret design	Random betyder tilfældig. Formålet med randomisering er at sikre, at der ikke er nogen eller noget, der har indflydelse på, om en given forsøgsperson kommer i den ene eller den anden gruppe. Erfaringen viser nemlig, at dette let medfører utilsigtede forskelle mellem grupperne.
Somatisk	Betyder legemligt og er det modsatte af psykisk.
Stratificeret	Ved stratificering fordeles egenskaber som f.eks. køn og alder ligeligt mellem grupper.
Stroke	Slagtilfælde. Fællesbetegnelse for de kliniske symptomer, der optræder ved en akut vaskulær katastrofe i hjernen forårsaget af blodprop (iskæmisk stroke) eller hjerneblødning (hæmorrhagisk stroke).
Trombose	Dannelse eller forekomst af blodprop i hjerte eller blodkar.
Trombocyttaggregation	Sammenklumpning af blodplader.

Tværsnitsundersøgelser	I en tværsnitsundersøgelse vurderes forekomsten af en tilstand, sygdom eller andre karakteristika i en veldefineret population på et bestemt tidspunkt.
Type 2-diabetes	Skyldes nedsat insulinvirkning (insulinresistens) kombineret med utilstrækkelig insulinsekretion. Denne type (tidligere kaldt aldersdiabetes, el. "gammelmandssukkersyge", samt non insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) eller insulin-uafhængig sukkersyge) diagnosticeres med stigende hyppighed og anses for en livsstilssygdom.
Ætiologisk fraktion	Angiver hvor stor en andel af det samlede antal tilfælde af sygdom eller dødsfald, som kan forebygges, såfremt befolkningen følger de aktuelle anbefalinger.

9. Referencer

1. Thorsen T. Hundrede års alkoholforbrug. Alkoholforbrug og alkoholproblemer i Danmark. København: Alkohol- og Narkotikarådet, 1990.
2. Sundhedsstyrelsen. Statistik 2003: Alkohol, narkotika og tobak. København: Sundhedsstyrelsen, 2004.
3. Danmarks Statistik. Årligt alkoholforbrug i Danmark 1910-2005. København: 2005.
4. Såbye-Hansen H, Grønbæk M, Hardt F, Becker U, Sørensen HT, Vilstrup H. Danskernes alkoholforbrug 1979-1992. Ugeskr Læger 1998;160:7118-21.
5. Milter M, Nielsen B, Becker U, Pedersen MU, Grønbæk MN. Offentlig ambulans alkoholbehandling. Ugeskr Læger 2004;166:2664-8.
6. Pedersen MU, Vind L, Milter M, Grønbæk MN. Alkoholbehandlingsindsatsen i Danmark - sammenlignet med Sverige. København: Center for Rusmiddelforskning og Center for Alkoholforskning; 2004.
7. Ekholm O, Kjølner M, Davidsen M, Hesse U, Eriksen L, Christensen AL, et al. Sundhed og sygelighed i Danmark 2005 & udviklingen siden 1987. København: Statens Institut for Folkesundhed; 2006.
8. Grønbæk M, Iversen L, Olsen J, Becker U, Hardt F, Sørensen TIA. Genstandsgrænser. Ugeskr Læger 1997;159:5939-45.
9. Bjørk C, Vinther-Larsen M, Thygesen LC, Johansen D, Grønbæk M. Alkoholforbrug blandt midaldrende og ældre danskere fra 1987. Ugeskr Læger 2006;168:3317-21.
10. Fagt S, Matthiessen J, Biloft-Jensen A, Groth MV, Christensen T, Hinsch HJ, et al. Udviklingen i danskernes kost 1985-2001 - Med fokus på sukker og alkohol samt motivation og barrierer for sund livsstil. København: Danmarks Fødevare- og Veterinærforskning; 2004.
11. Tolstrup JS, Jensen MK, Tjønneland A, Overvad K, Grønbæk M. Drinking pattern and mortality in middle-aged men and women. Addiction 2004;99:323-30.
12. Camacho TC, Kaplan GA, Cohen RD. Alcohol consumption and mortality in Alameda county. J Chron Dis 1987;40:229-36.
13. Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, Giovannucci EL, Manson JE, Kawachi I et al. Alcohol consumption and mortality among women. N Engl J Med 1995;332:1245-50.
14. Garfinkel L, Boffetta P, Stellman SD. Alcohol and breast cancer: a cohort study. Prev Med 1988;17:686-93.

15. Gordon T, Kannel WB. Drinking and mortality. The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1984;120:97-107.
16. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol and mortality. *Ann Intern Med* 1992;117:646-54.
17. Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA, Kipp H. Wine, liquor, beer, and mortality. *Am J Epidemiol* 2003;158:585-95.
18. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW Jr et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997;337:1705-14.
19. Boffetta P, Garfinkel L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. *Epidemiology* 1990;1:342-8.
20. Gaziano JM, Gaziano TA, Glynn RJ, Sesso HD, Ajani UA, Stampfer MJ et al. Light-to-moderate alcohol consumption and mortality in the Physicians' Health Study enrollment cohort. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:96-105.
21. 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;318:1725-9.
22. Kannel WB, Gordon T. Diet and the regulation of serum cholesterol. Washington: Government Printing Office; 1970.
23. Kittner SJ, Garcia-Palmieri MR, Costas R, Jr., Cruz-Vidal M, Abbott RD, Havlik RJ. Alcohol and coronary heart disease in Puerto Rico. *Am J Epidemiol* 1983;117:538-50.
24. Renaud SC, Gueguen R, Schenker J, d'Houtaud A. Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. *Epidemiology* 1998;9:184-8.
25. Suhonen O, Aromaa A, Reunanen A, Knekt P. Alcohol consumption and sudden coronary death in middle-aged Finnish men. *Acta Med Scand* 1987;221:335-41.
26. Tsugane S, Fahey MT, Sasaki S, Baba S. Alcohol consumption and all-cause and cancer mortality among middle-aged Japanese men: seven-year follow-up of the JPHC study Cohort I. Japan Public Health Center. *Am J Epidemiol* 1999;150:1201-7.
27. Andreasson S, Romelsjo A, Allebeck P. Alcohol, social factors and mortality among young men. *Br J Addict* 1991;86:877-87.
28. Becker U, Olsen J, Tjønneland A, Broholm K, Mørch LS, Grønbaek M. Genstandsgrænser for voksne. København: Sundhedsstyrelsen, 2005.
29. Tolstrup J, Jensen MK, Tjønneland A, Overvad K, Mukamal KJ, Grønbaek M. Prospective study of alcohol drinking patterns and coronary heart disease in women and men. *BMJ* 2006;332:1244-8.

30. Mørch LS, Becker U, Olsen J, Tjønneland AM, Grønbæk M. Er der grund til at ændre på de kendte genstandsgrænser. *Ugeskr Læger* 2005;167:3777-9.
31. Osler M, Godtfredsen J, Grønbæk M, Marckmann P, Overvad K. En kvantitativ vurdering af kostens betydning for dødeligheden af hjertesygdomme i Danmark - Beregning af ætiologisk fraktion. København: Ernæringsrådet, 2000.
32. Osler M, Godtfredsen J, Grønbæk MN, Marckmann P, Overvad K. En kvantitativ vurdering af kostens betydning for dødeligheden af hjertesygdomme i Danmark - Beregning af ætiologisk fraktion. *Ugeskr Læger* 2000;162:4921-5.
33. Grønbæk M, Johansen D, Becker U, Hein HO, Schnohr P, Jensen G et al. Changes in alcohol intake and mortality: a longitudinal population-based study. *Epidemiology* 2004;15:222-8.
34. de Castro JM, Orozco S. Moderate alcohol intake and spontaneous eating patterns of humans: evidence of unregulated supplementation. *Am J Clin Nutr* 1990;52:246-53.
35. Buemann B, Astrup A. How does the body deal with energy from alcohol? *Nutrition* 2001;17:638-41.
36. Westerterp-Plantenga MS, Verwegen CR. The appetizing effect of an aperitif in overweight and normal-weight humans. *Am J Clin Nutr* 1999;69:205-12.
37. Mattes RD. Dietary compensation by humans for supplemental energy provided as ethanol or carbohydrate in fluids. *Physiol Behav* 1996;59:179-87.
38. Poppitt SD, Eckhardt JW, McGonagle J, Murgatroyd PR, Prentice AM. Short-term effects of alcohol consumption on appetite and energy intake. *Physiol Behav* 1996;60:1063-70.
39. Suter PM, Jequier E, Schutz Y. Effect of ethanol on energy expenditure. *Am J Physiol* 1994;266:R1204-R1212.
40. Glick Z. The thermic effect of a meal. *J Obes Weight Regul* 1987;6:170-8.
41. Crouse JR, Gerson CD, DeCarli LM, Lieber CS. Role of acetate in the reduction of plasma free fatty acids produced by ethanol in man. *J Lipid Res* 1968;9:509-12.
42. Rose KM, Newman B, Mayer-Davis EJ, Selby JV. Genetic and behavioral determinants of waist-hip ratio and waist circumference in women twins. *Obes Res* 1998;6:383-92.
43. Sakurai Y, Umeda T, Shintchi K, Honjo S, Wakabayashi K, Todoroki I et al. Relation of total and beverage-specific alcohol intake to body mass index and waist-to-hip ratio: a study of self-defense officials in Japan. *Eur J Epidemiol* 1997;13:893-8.
44. Slattery ML, McDonald A, Bild DE, Caan BJ, Hilner JE, Jacobs DR, Jr. et al. Associations of body fat and its distribution with dietary intake, physical activity, alcohol, and smoking in blacks and whites. *Am J Clin Nutr* 1992;55:943-9.

45. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Pugh J, Patterson JK, Malina R. Upper body and centralized adiposity in Mexican Americans and non-Hispanic whites: relationship to body mass index and other behavioral and demographic variables. *Int J Obes* 1986;10:493-502.
46. Kaye SA, Folsom AR, Prineas RJ, Potter JD, Gapstur SM. The association of body fat distribution with lifestyle and reproductive factors in a population study of postmenopausal women. *Int J Obes* 1990;14:583-91.
47. Koh-Banerjee P, Chu NF, Spiegelman D, Rosner B, Colditz G, Willett W et al. Prospective study of the association of changes in dietary intake, physical activity, alcohol consumption, and smoking with 9-y gain in waist circumference among 16 587 US men. *Am J Clin Nutr* 2003;78:719-27.
48. Liu S, Serdula MK, Williamson DF, Mokdad AH, Byers T. A prospective study of alcohol intake and change in body weight among US adults. *Am J Epidemiol* 1994;140:912-20.
49. Sammel MD, Grisso JA, Freeman EW, Hollander L, Liu L, Liu S et al. Weight gain among women in the late reproductive years. *Fam Pract* 2003;20:401-9.
50. Wannamethee SG, Shaper AG. Alcohol, body weight, and weight gain in middle-aged men. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1312-7.
51. Dorn JM, Hovey K, Muti P, Freudenheim JL, Russell M, Nochajski TH et al. Alcohol drinking patterns differentially affect central adiposity as measured by abdominal height in women and men. *J Nutr* 2003;133:2655-62.
52. Tolstrup JS, Heitmann BL, Tjonneland AM, Overvad OK, Sorensen TI, Gronbaek MN. The relation between drinking pattern and body mass index and waist and hip circumference. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:490-7.
53. Suter PM. Is alcohol consumption a risk factor for weight gain and obesity? *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005;42:197-227.
54. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2002. *Diabetes Care* 2003;26:917-32.
55. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
56. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
57. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX. et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.

58. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-97.
59. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
60. Ajani UA, Hennekens CH, Spelsberg A, Manson JE. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among US male physicians. *Arch Intern Med* 2000;160:1025-30.
61. Carlsson S, Hammar N, Efendic S, Persson PG, Ostenson CG, Grill V. Alcohol consumption, Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in middle-aged Swedish men. *Diabet Med* 2000;17:776-81.
62. Carlsson S, Hammar N, Grill V, Kaprio J. Alcohol consumption and the incidence of type 2 diabetes: a 20-year follow-up of the Finnish twin cohort study. *Diabetes Care* 2003;26:2785-90.
63. Carlsson S, Hammar N, Grill V. Alcohol consumption and type 2 diabetes Meta-analysis of epidemiological studies indicates a U-shaped relationship. *Diabetologia* 2005;48:1051-4.
64. Conigrave KM, Hu BF, Camargo CA, Jr., Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB. A prospective study of drinking patterns in relation to risk of type 2 diabetes among men. *Diabetes* 2001;50:2390-5.
65. de Vegt F, Dekker JM, Groeneveld WJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM et al. Moderate alcohol consumption is associated with lower risk for incident diabetes and mortality: the Hoorn Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;57:53-60.
66. Feskens EJ, Kromhout D. Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1989;130:1101-8.
67. Gurwitz JH, Field TS, Glynn RJ, Manson JE, Avorn J, Taylor JO et al. Risk factors for non-insulin-dependent diabetes mellitus requiring treatment in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:1235-40.
68. Hodge AM, Dowse GK, Collins VR, Zimmet PZ. Abnormal glucose tolerance and alcohol consumption in three populations at high risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1993;137:178-89.
69. Hodge AM, English DR, O'dea K, Giles GG. Alcohol intake, consumption pattern and beverage type, and the risk of Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006;23:690-7.

70. Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL. A prospective population-based study of alcohol use and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990;132:902-9.
71. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:211-9.
72. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790-7.
73. Kao WH, Puddey IB, Boland LL, Watson RL, Brancati FL. Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus: atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2001;154:748-57.
74. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Alcohol consumption and risk for development of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2003;26:48-54.
75. Sugimori H, Miyakawa M, Yoshida K, Izuno T, Takahashi E, Tanaka C et al. Health risk assessment for diabetes mellitus based on longitudinal analysis of MHTS database. *J Med Syst* 1998;22:27-32.
76. Todoroki I, Shinchi K, Kono S, Imanishi K. Lifestyle and glucose tolerance: a cross-sectional study of Japanese men. *Ann Epidemiol* 1994;4:363-8.
77. Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, Endo G, Fujii S, Okada K. Daily alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabetes Care* 1999;22:1432-7.
78. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ, Alberti KG. Alcohol consumption and the incidence of type II diabetes. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:542-8.
79. Wannamethee SG, Camargo CA Jr, Manson JE, Willett WC, Rimm EB. Alcohol drinking patterns and risk of type 2 diabetes mellitus among younger women. *Arch Intern Med* 2003;163:1329-36.
80. Watanabe M, Barzi F, Neal B, Ueshima H, Miyoshi Y, Okayama A et al. Alcohol consumption and the risk of diabetes by body mass index levels in a cohort of 5,636 Japanese. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;57:191-7.
81. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Blair SN. Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2000;23:18-22.
82. Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF, Bouter LM, Heine RJ. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2005;28:719-25.

83. Beulens JW, Rimm EB, Ascherio A, Spiegelman D, Hendriks HF, Mukamal KJ. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. *Ann Intern Med* 2007;146:10-19.
84. Facchini F, Chen YD, Reaven GM. Light-to-moderate alcohol intake is associated with enhanced insulin sensitivity. *Diabetes Care* 1994;17:1115-9.
85. Mayer EJ, Newman B, Quesenberry CP Jr, Friedman GD, Selby JV. Alcohol consumption and insulin concentrations. Role of insulin in associations of alcohol intake with high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. *Circulation* 1993;88:2190-7.
86. Christiansen C. Acute metabolic effects of ethanol on glycaemic control in non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). Ph.d. thesis. Århus Universitet: 2001.
87. Dalgaard M. Acute effects of exercise and alcohol: Postprandial lipaemic responses in type 2 diabetes. Ph.d. thesis. Århus Universitet: 2004.
88. Rasmussen BM. Alcohol, exercise and type 2 diabetes. Ph.d. thesis. Århus Universitet: 2001.
89. Avogaro A, Watanabe RM, Gottardo L, de KS, Tiengo A, Pacini G. Glucose tolerance during moderate alcohol intake: insights on insulin action from glucose/lactate dynamics. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1233-8.
90. Christiansen C, Thomsen C, Rasmussen O, Hauerslev C, Balle M, Hansen C et al. Effect of alcohol on glucose, insulin, free fatty acid and triacylglycerol responses to a light meal in non-insulin-dependent diabetic subjects. *Br J Nutr* 1994;71:449-54.
91. Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, Brown ED, Campbell WS, Taylor PR. Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:2559-62.
92. Hendriks HF. Moderate alcohol consumption and insulin sensitivity: observations and possible mechanisms. *Ann Epidemiol* 2007;17:S40-S42.
93. Koivisto VA, Tulokas S, Toivonen M, Haapa E, Pelkonen R. Alcohol with a meal has no adverse effects on postprandial glucose homeostasis in diabetic patients. *Diabetes Care* 1993;16:1612-4.
94. Gin H, Morlat P, Ragnaud JM, Aubertin J. Short-term effect of red wine (consumed during meals) on insulin requirement and glucose tolerance in diabetic patients. *Diabetes Care* 1992;15:546-8.
95. Gin H, Rigalleau V, Caubet O, Masquelier J, Aubertin J. Effects of red wine, tannic acid, or ethanol on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetic patients and on starch digestibility in vitro. *Metabolism* 1999;48:1179-83.

96. Christiansen C, Thomsen C, Rasmussen O, Balle M, Hauerslev C, Hansen C et al. Wine for type 2 diabetic patients? *Diabet Med* 1993;10:958-61.
97. Rasmussen BM, Christiansen C, Rasmussen OW, Hansen C, Hermansen K. Alcohol and postexercise metabolic responses in type 2 diabetes. *Metabolism* 1999;48:597-602.
98. Rasmussen BM, Orskov L, Schmitz O, Hermansen K. Alcohol and glucose counter-regulation during acute insulin-induced hypoglycemia in type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 2001;50:451-7.
99. Christiansen C, Thomsen C, Rasmussen O, Hansen C, Hermansen K. The acute impact of ethanol on glucose, insulin, triacylglycerol, and free fatty acid responses and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Br J Nutr* 1996;76:669-75.
100. Burge MR, Zeise TM, Sobhy TA, Rassam AG, Schade DS. Low-dose ethanol predisposes elderly fasted patients with type 2 diabetes to sulfonylurea-induced low blood glucose. *Diabetes Care* 1999;22:2037-43.
101. Foot EA, Eastmond R. Good metabolic and safety profile of troglitazone alone and following alcohol in NIDDM subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;38:41-51.
102. Ben G, Gnudi L, Maran A, Gigante A, Duner E, Iori E et al. Effects of chronic alcohol intake on carbohydrate and lipid metabolism in subjects with type II (non-insulin-dependent) diabetes. *Am J Med* 1991;90:70-6.
103. Connelly DM, Harries EH, Taberner PV. Differential effects of ethanol on the plasma glucose of non-alcoholic light and heavy social drinkers. *Alcohol Alcohol* 1987;22:23-9.
104. Videbæk J, Madsen M. 2004 Hjerterstatistik. København: Hjerterforeningen og Statens Institut for Folkesundhed, 2004.
105. Ruebner BH, Miyai K. The Low incidence of Myocardial Infarction in Hepatic Cirrhosis. A Statistical Artefact? *Lancet* 1961;2:1435-6.
106. Bentzon JF, Skovenborg E, Hansen C, Moller J, de Gaulejac NS, Proch J et al. Red wine does not reduce mature atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2001;103:1681-7.
107. Soulat T, Philippe C, Bal dit SC, Brezillon C, Berge N, Teissedre PL et al. Wine constituents inhibit thrombosis but not atherogenesis in C57BL/6 apolipoprotein E-deficient mice. *Br J Nutr* 2006;96:290-8.
108. Waddington E, Puddey IB, Croft KD. Red wine polyphenolic compounds inhibit atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice independently of effects on lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr* 2004;79:54-61.

109. Lucas DL, Brown RA, Wassef M, Giles TD. Alcohol and the cardiovascular system research challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1916-24.
110. Gruchow HW, Hoffmann RG, Anderson AJ, Barboriak JJ. Effects of drinking patterns on the relationship between alcohol and coronary occlusion. *Atherosclerosis* 1982;43:393-404.
111. Kiechl S, Willeit J, Egger G, Oberhollenzer M, Aichner F. Alcohol consumption and carotid atherosclerosis: evidence of dose-dependent atherogenic and antiatherogenic effects. Results from the Bruneck Study. *Stroke* 1994;25:1593-8.
112. Kiechl S, Willeit J, Rungger G, Egger G, Oberhollenzer F, Bonora E. Alcohol consumption and atherosclerosis: what is the relation? Prospective results from the Bruneck Study. *Stroke* 1998;29:900-7.
113. Mukamal KJ, Kronmal RA, Mittleman MA, O'Leary DH, Polak JF, Cushman M et al. Alcohol consumption and carotid atherosclerosis in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:2252-9.
114. Demirovic J, Nabulsi A, Folsom AR, Carpenter MA, Szklo M, Sorlie PD et al. Alcohol consumption and ultrasonographically assessed carotid artery wall thickness and distensibility. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation* 1993;88:2787-93.
115. Djousse L, Ellison RC, Beiser A, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. Alcohol consumption and risk of ischemic stroke: The Framingham Study. *Stroke* 2002;33:907-12.
116. Kauhanen J, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen R, Salonen JT. Pattern of alcohol drinking and progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:3001-6.
117. Hennekens CH, Rosner B, Cole DS. Daily alcohol consumption and fatal coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1978;107:196-200.
118. Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Glynn RJ, Grodstein F, Gaziano JM, Manson JE et al. Moderate alcohol consumption and risk for angina pectoris or myocardial infarction in U.S. male physicians. *Ann Intern Med* 1997;126:372-5.
119. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, ex-drinkers and nondrinkers. *Am J Cardiol* 1990;66:1237-42.
120. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA, Jr., Stampfer MJ, Willett WC et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2003;348:109-18.
121. Mukamal KJ, Jensen MK, Gronbaek M, Stampfer MJ, Manson JE, Pischon T et al. Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men. *Circulation* 2005;112:1406-13.

122. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599-610.
123. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988;319:267-73.
124. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000;343:16-22.
125. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991;338:464-8.
126. Suh I, Shaten BJ, Cutler JA, Kuller LH. Alcohol use and mortality from coronary heart disease: the role of high-density lipoprotein cholesterol. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1992;116:881-7.
127. Elkind MS, Sciacca R, Boden-Albala B, Rundek T, Paik MC, Sacco RL. Moderate alcohol consumption reduces risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2006;37:13-19.
128. Gunzerath L, Faden V, Zakhari S, Warren K. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism report on moderate drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:829-47.
129. Hammar N, Romelsjo A, Alfredsson L. Alcohol consumption, drinking pattern and acute myocardial infarction. A case referent study based on the Swedish Twin Register. *J Intern Med* 1997;241:125-31.
130. Keil U, Chambless LE, Doring A, Filipiak B, Stieber J. The relation of alcohol intake to coronary heart disease and all-cause mortality in a beer-drinking population. *Epidemiology* 1997;8:150-6.
131. Kitamura A, Iso H, Sankai T, Naito Y, Sato S, Kiyama M et al. Alcohol intake and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Am J Epidemiol* 1998;147:59-65.
132. Kozararevic D, McGee D, Vojvodic N, Racic Z, Dawber T, Gordon T et al. Frequency of alcohol consumption and morbidity and mortality: The Yugoslavia Cardiovascular Disease Study. *Lancet* 1980;1:613-6.
133. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Sherwood JB, Mittleman MA. Prior alcohol consumption and mortality following acute myocardial infarction. *JAMA* 2001;285:1965-70.

134. Murray RP, Connett JE, Tyas SL, Bond R, Ekuma O, Silversides CK et al. Alcohol volume, drinking pattern, and cardiovascular disease morbidity and mortality: is there a U-shaped function? *Am J Epidemiol* 2002;155:242-8.
135. Yuan JM, Ross RK, Gao YT, Henderson BE, Yu MC. Follow up study of moderate alcohol intake and mortality among middle aged men in Shanghai, China. *BMJ* 1997;314:18-23.
136. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992;339:1523-6.
137. Renaud SC, Gueguen R, Conard P, Lanzmann-Petithory D, Orgogozo JM, Henry O. Moderate wine drinkers have lower hypertension-related mortality: a prospective cohort study in French men. *Am J Clin Nutr* 2004;80:621-5.
138. Criqui MH, Ringel BL. Does diet or alcohol explain the French paradox? *Lancet* 1994;344:1719-23.
139. Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med* 2000;133:411-9.
140. Wannamethee SG, Shaper AG. Type of alcoholic drink and risk of major coronary heart disease events and all-cause mortality. *Am J Public Health* 1999;89:685-90.
141. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Red wine, white wine, liquor, beer, and risk for coronary artery disease hospitalization. *Am J Cardiol* 1997;80:416-20.
142. Schroder H, Ferrandez O, Jimenez CJ, Sanchez-Font A, Marrugat J. Cardiovascular risk profile and type of alcohol beverage consumption: a population-based study. *Ann Nutr Metab* 2005;49:100-6.
143. Tjonneland A, Gronbaek M, Stripp C, Overvad K. Wine intake and diet in a random sample of 48763 Danish men and women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:49-54.
144. Johansen D, Friis K, Skovenborg E, Gronbaek M. Food buying habits of people who buy wine or beer: cross sectional study. *BMJ* 2006;332:519-22.
145. Laatikainen T, Manninen L, Poikolainen K, Vartiainen E. Increased mortality related to heavy alcohol intake pattern. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:379-84.
146. Makela P, Paljarvi T, Poikolainen K. Heavy and nonheavy drinking occasions, all-cause and cardiovascular mortality and hospitalizations: a follow-up study in a population with a low consumption level. *J Stud Alcohol* 2005;66:722-8.
147. Malyutina S, Bobak M, Kurilovitch S, Gafarov V, Simonova G, Nikitin Y et al. Relation between heavy and binge drinking and all-cause and cardiovascular mortality in Novosibirsk, Russia: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;360:1448-54.

148. Trevisan M, Dorn J, Falkner K, Russell M, Ram M, Muti P et al. Drinking pattern and risk of non-fatal myocardial infarction: a population-based case-control study. *Addiction* 2004;99:313-22.
149. Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA, Hornby RS, Gill SK, Hitchcock ER et al. Alcohol consumption--a risk factor for hemorrhagic and non-hemorrhagic stroke. *Am J Med* 1991;90:489-97.
150. Mukamal KJ, Chung H, Jenny NS, Kuller LH, Longstreth WT Jr, Mittleman MA et al. Alcohol use and risk of ischemic stroke among older adults: the cardiovascular health study. *Stroke* 2005;36:1830-4.
151. Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, Conigrave KM, Camargo CA Jr, Kawachi I et al. Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005;142:11-19.
152. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA* 1999;281:53-60.
153. Truelsen T, Gronbaek M, Schnohr P, Boysen G. Intake of beer, wine, and spirits and risk of stroke: the Copenhagen city heart study. *Stroke* 1998;29:2467-72.
154. Hansagi H, Romelsjo A, Gerhardsson d, V, Andreasson S, Leifman A. Alcohol consumption and stroke mortality. 20-year follow-up of 15,077 men and women. *Stroke* 1995;26:1768-73.
155. Berger K, Ajani UA, Kase CS, Gaziano JM, Buring JE, Glynn RJ et al. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of stroke among U.S. male physicians. *N Engl J Med* 1999;341:1557-64.
156. Puddey IB, Rakic V, Dimmitt SB, Beilin LJ. Influence of pattern of drinking on cardiovascular disease and cardiovascular risk factors--a review. *Addiction* 1999;94:649-63.
157. Klatsky AL. Alcohol and stroke: an epidemiological labyrinth. *Stroke* 2005;36:1835-6.
158. Malarcher AM, Giles WH, Croft JB, Wozniak MA, Wityk RJ, Stolley PD et al. Alcohol intake, type of beverage, and the risk of cerebral infarction in young women. *Stroke* 2001;32:77-83.
159. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-88.
160. Gill JS, Shipley MJ, Hornby RH, Gill SK, Beevers DG. A community case-control study of alcohol consumption in stroke. *Int J Epidemiol* 1988;17:542-7.
161. Reims HM, Kjeldsen SE, Brady WE, Dahlof B, Devereux RB, Julius S et al. Alcohol consumption and cardiovascular risk in hypertensives with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hum Hypertens* 2004;18:381-9.

162. Criqui MH, Cowan LD, Tyroler HA, Bangdiwala S, Heiss G, Wallace RB 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. *Am J Epidemiol* 1987;126:629-37.
163. Goude D, Fagerberg B, Hulthe J. Alcohol consumption, the metabolic syndrome and insulin resistance in 58-year-old clinically healthy men (AIR study). *Clin Sci (Lond)* 2002;102:345-52.
164. Langer RD, Criqui MH, Reed DM. Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. *Circulation* 1992;85:910-5.
165. Pischon T, Girman CJ, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB. Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men. *Am J Clin Nutr* 2005;81:780-6.
166. Rakic V, Puddey IB, Burke V, Dimmitt SB, Beilin LJ. Influence of pattern of alcohol intake on blood pressure in regular drinkers: a controlled trial. *J Hypertens* 1998;16:165-74.
167. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523-8.
168. Sierksma A, van der Gaag MS, Klufft C, Hendriks HF. Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels; a randomized, diet-controlled intervention study. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1130-6.
169. De Oliveira E Silva ER, Foster D, McGee HM, Seidman CE, Smith JD, Breslow JL et al. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation* 2000;102:2347-52.
170. Kiechl S, Willeit J, Poewe W, Egger G, Oberhollenzer F, Muggeo M et al. Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large, prospective, cross sectional population study (Bruneck study). *BMJ* 1996;313:1040-4.
171. Moore RD, Smith CR, Kwiterovich PO, Pearson TA. Effect of low-dose alcohol use versus abstention on apolipoproteins A-I and B. *Am J Med* 1988;84:884-90.
172. Taskinen MR, Nikkila EA, Valimaki M, Sane T, Kuusi T, Kesaniemi A et al. Alcohol-induced changes in serum lipoproteins and in their metabolism. *Am Heart J* 1987;113:458-64.
173. Hannuksela M, Marcel YL, Kesaniemi YA, Savolainen MJ. Reduction in the concentration and activity of plasma cholesteryl ester transfer protein by alcohol. *J Lipid Res* 1992;33:737-44.

174. Sesso HD. Alcohol and cardiovascular health: recent findings. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1:167-72.
175. Brunner EJ, Marmot MG, White IR, O'Brien JR, Etherington MD, Slavin BM et al. Gender and employment grade differences in blood cholesterol, apolipoproteins and haemostatic factors in the Whitehall II study. *Atherosclerosis* 1993;102:195-207.
176. Rakic V, Puddey IB, Dimmitt SB, Burke V, Beilin LJ. A controlled trial of the effects of pattern of alcohol intake on serum lipid levels in regular drinkers. *Atherosclerosis* 1998;137:243-52.
177. Williams PT, Krauss RM. Associations of age, adiposity, menopause, and alcohol intake with low-density lipoprotein subclasses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1082-90.
178. Zilkens RR, Burke V, Hodgson JM, Barden A, Beilin LJ, Puddey IB. Red wine and beer elevate blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 2005;45:874-9.
179. Gordon T, Kannel WB. Drinking and its relation to smoking, BP, blood lipids, and uric acid. The Framingham study. *Arch Intern Med* 1983;143:1366-74.
180. McFadden CB, Brensinger CM, Berlin JA, Townsend RR. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. *Am J Hypertens* 2005;18:276-86.
181. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motzamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001;38:1112-7.
182. Kodavali L, Townsend RR. Alcohol and its relationship to blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 2006;8:338-44.
183. Gillman MW, Cook NR, Evans DA, Rosner B, Hennekens CH. Relationship of alcohol intake with blood pressure in young adults. *Hypertension* 1995;25:1106-10.
184. Abe H, Kawano Y, Kojima S, Ashida T, Kuramochi M, Matsuoka H et al. Biphasic effects of repeated alcohol intake on 24-hour blood pressure in hypertensive patients. *Circulation* 1994;89:2626-33.
185. Bau PF, Bau CH, Naujorks AA, Rosito GA. Early and late effects of alcohol ingestion on blood pressure and endothelial function. *Alcohol* 2005;37:53-8.
186. Rosito GA, Fuchs FD, Duncan BB. Dose-dependent biphasic effect of ethanol on 24-h blood pressure in normotensive subjects. *Am J Hypertens* 1999;12:236-40.
187. Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA. The relationships between alcoholic beverage use and other traits to blood pressure: a new Kaiser Permanente study. *Circulation* 1986;73:628-36.

188. Marques-Vidal P, Montaye M, Haas B, Bingham A, Evans A, Juhan-Vague I et al. Relationships between alcoholic beverages and cardiovascular risk factor levels in middle-aged men, the PRIME Study. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction Study. *Atherosclerosis* 2001;157:431-40.
189. Stranges S, Wu T, Dorn JM, Freudenheim JL, Muti P, Farinaro E et al. Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension: a population-based study. *Hypertension* 2004;44:813-9.
190. Malinski MK, Sesso HD, Lopez-Jimenez F, Buring JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and cardiovascular disease mortality in hypertensive men. *Arch Intern Med* 2004;164:623-8.
191. Renaud SC, Beswick AD, Fehily AM, Sharp DS, Elwood PC. Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1012-7.
192. Ruf JC. Wine and polyphenols related to platelet aggregation and atherothrombosis. *Drugs Exp Clin Res* 1999;25:125-31.
193. Dimmitt SB, Rakic V, Puddey IB, Baker R, Oosttryck R, Adams MJ et al. The effects of alcohol on coagulation and fibrinolytic factors: a controlled trial. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:39-45.
194. Djousse L, Pankow JS, Arnett DK, Zhang Y, Hong Y, Province MA et al. Alcohol consumption and plasminogen activator inhibitor type 1: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am Heart J* 2000;139:704-9.
195. Marques-Vidal P, Cambou JP, Nicaud V, Luc G, Evans A, Arveiler D et al. Cardiovascular risk factors and alcohol consumption in France and Northern Ireland. *Atherosclerosis* 1995;115:225-32.
196. Hines LM, Rimm EB. Moderate alcohol consumption and coronary heart disease: a review. *Postgrad Med J* 2001;77:747-52.
197. Hendriks HF, van der Gaag MS. Alcohol, coagulation and fibrinolysis. *Novartis Found Symp* 1998;216:111-20.
198. Krobot K, Hense HW, Cremer P, Eberle E, Keil U. Determinants of plasma fibrinogen: relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second MONICA Augsburg survey 1989-1990. *Arterioscler Thromb* 1992;12:780-8.
199. Lacoste L, Hung J, Lam JY. Acute and delayed antithrombotic effects of alcohol in humans. *Am J Cardiol* 2001;87:82-5.

200. Balleisen L, Bailey J, Epping PH, Schulte H, van de LJ. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population: I. Baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. *Thromb Haemost* 1985;54:475-9.
201. Moller L, Kristensen TS. Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors. *Arterioscler Thromb* 1991;11:344-50.
202. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
203. Agewall S, Wright S, Doughty RN, Whalley GA, Duxbury M, Sharpe N. Does a glass of red wine improve endothelial function? *Eur Heart J* 2000;21:74-8.
204. Djousse L, Ellison RC, McLennan CE, Cupples LA, Lipinska I, Tofler GH et al. Acute effects of a high-fat meal with and without red wine on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1999;84:660-4.
205. Napoli R, Cozzolino D, Guardasole V, Angelini V, Zarra E, Matarazzo M et al. Red wine consumption improves insulin resistance but not endothelial function in type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2005;54:306-13.
206. Puddey IB, Zilkens RR, Croft KD, Beilin LJ. Alcohol and endothelial function: a brief review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:1020-4.
207. Teragawa H, Fukuda Y, Matsuda K, Higashi Y, Yamagata T, Matsuura H et al. Effect of alcohol consumption on endothelial function in men with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2002;165:145-52.
208. Zilkens RR, Rich L, Burke V, Beilin LJ, Watts GF, Puddey IB. Effects of alcohol intake on endothelial function in men: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2003;21:97-103.
209. van Trijp MJ, Bos WJ, van der Schouw YT, Muller M, Grobbee DE, Bots ML. Alcohol and arterial wave reflections in middle aged and elderly men. *Eur J Clin Invest* 2005;35:615-21.
210. Kumari M, Marmot M, Brunner E. Social determinants of von willebrand factor: the Whitehall II study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1842-7.
211. Sacanella E, Estruch R, Badia E, Fernandez-Sola J, Nicolas JM, Urbano-Marquez A. Chronic alcohol consumption increases serum levels of circulating endothelial cell/leucocyte adhesion molecules E-selectin and ICAM-1. *Alcohol Alcohol* 1999;34:678-84.

212. Shai I, Rimm EB, Schulze MB, Rifai N, Stampfer MJ, Hu FB. Moderate alcohol intake and markers of inflammation and endothelial dysfunction among diabetic men. *Diabetologia* 2004;47:1760-7.
213. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
214. Solymoss BC, Bourassa MG, Lesperance J, Levesque S, Marcil M, Varga S et al. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2003;14:207-12.
215. Sierksma A, Patel H, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Heine RJ et al. Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2004;27:184-9.
216. Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-88.
217. Agarwal DP. Cardioprotective effects of light-moderate consumption of alcohol: a review of putative mechanisms. *Alcohol Alcohol* 2002;37:409-15.
218. Cancer registeret 2003 (foreløbig opgørelse). Nye tal fra Sundhedsstyrelsen. Årgang 9. Nummer 9. Sundhedsstyrelsen: København; 2005.
219. Poschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol* 2004;39:155-65.
220. Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, Burn J et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). *Ann Oncol* 2003;14:973-1005.
221. Boffetta P, Hashibe M, La VC, Zatonski W, Rehm J. The burden of cancer attributable to alcohol drinking. *Int J Cancer* 2006;119:884-7.
222. Association of the Nordic Cancer Registries: Nordcan. <http://www.ancr.nu/nordcan.asp>; 15-6-2007.
223. Olsen J, Sabroe S, Ipsen J. Effect of combined alcohol and tobacco exposure on risk of cancer of the hypopharynx. *J Epidemiol Community Health* 1985;39:304-7.
224. Olsen J, Sabroe S, Fasting U. Interaction of alcohol and tobacco as risk factors in cancer of the laryngeal region. *J Epidemiol Community Health* 1985;39:165-8.
225. Altieri A, Garavello W, Bosetti C, Gallus S, La Vecchia C. Alcohol consumption and risk of laryngeal cancer. *Oral Oncol* 2005;41:956-65.

226. International Agency for Research on Cancer. Alcohol drinking IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 44, Lyon; 1988.
227. Bosetti C, Gallus S, Franceschi S, Levi F, Bertuzzi M, Negri E et al. Cancer of the larynx in non-smoking alcohol drinkers and in non-drinking tobacco smokers. *Br J Cancer* 2002;87:516-8.
228. Castellsague X, Munoz N, De SE, Victora CG, Castelletto R, Rolon PA et al. Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women. *Int J Cancer* 1999;82:657-64.
229. Fioretti F, Bosetti C, Tavani A, Franceschi S, La VC. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in never smokers. *Oral Oncol* 1999;35:375-8.
230. Ng SK, Kabat GC, Wynder EL. Oral cavity cancer in non-users of tobacco. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:743-5.
231. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:777-89.
232. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:149-56.
233. Franceschi S, La VC. Alcohol and the risk of cancers of the stomach and colon-rectum. *Dig Dis* 1994;12:276-89.
234. Sjødahl K, Lu Y, Nilsen TI, Ye W, Hveem K, Vatten L et al. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer* 2007;120:128-32.
235. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La VC. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004;38:613-9.
236. McKillop IH, Schrum LW. Alcohol and liver cancer. *Alcohol* 2005;35:195-203.
237. Clemens DL, Forman A, Jerrells TR, Sorrell MF, Tuma DJ. Relationship between acetaldehyde levels and cell survival in ethanol-metabolizing hepatoma cells. *Hepatology* 2002;35:1196-204.
238. Bagnardi V, Blangiardo M, La VC, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001;85:1700-5.
239. Go VL, Gukovskaya A, Pandol SJ. Alcohol and pancreatic cancer. *Alcohol* 2005;35:205-11.
240. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004;140:603-13.

241. Akhter M, Kuriyama S, Nakaya N, Shimazu T, Ohmori K, Nishino Y et al. Alcohol consumption is associated with an increased risk of distal colon and rectal cancer in Japanese men: The Miyagi Cohort Study. *Eur J Cancer* 2007;43:383-90.
242. Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol* 2007;8:292-3.
243. Kræftens Bekæmpelse. Brystkræft. <http://www.cancer.dk/Alt+om+kraeft/kraeftsygdomme/bryst/pjece+om+brystkraeft.htm>; 9-7-2007.
244. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, Jr. et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87:1234-45.
245. Tjonneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Thomsen BL, Overvad K et al. Alcohol intake and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2007;18:361-73.
246. Tjonneland A, Thomsen BL, Stripp C, Christensen J, Overvad K, Møller L et al. Alcohol intake, drinking patterns and risk of postmenopausal breast cancer in Denmark: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 2003;14:277-84.
247. Singletary KW. Alcohol and breast cancer: interactions between alcohol and other risk factors. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:57A-61A.
248. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;279:535-40.
249. Turner RT, Sibonga JD. Effects of alcohol use and estrogen on bone. *Alcohol Res Health* 2001;25:276-81.
250. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:64-76.
251. Guenel P, Cyr D, Sabroe S, Lynge E, Merletti F, Ahrens W et al. Alcohol drinking may increase risk of breast cancer in men: a European population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2004;15:571-80.
252. Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner SA, Albanes D, Bandera EV, van den Brandt PA et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2005;82:657-67.
253. Baglietto L, Severi G, English DR, Hopper JL, Giles GG. Alcohol consumption and prostate cancer risk: results from the Melbourne collaborative cohort study. *Int J Cancer* 2006;119:1501-4.

254. Platz EA, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E. Alcohol intake, drinking patterns, and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2004;159:444-53.
255. Sutcliffe S, Giovannucci E, Leitzmann MF, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC et al. A prospective cohort study of red wine consumption and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 2007;120:1529-35.
256. Velicer CM, Kristal A, White E. Alcohol use and the risk of prostate cancer: results from the VITAL cohort study. *Nutr Cancer* 2006;56:50-6.
257. Chang ET, Canchola AJ, Lee VS, Clarke CA, Purdie DM, Reynolds P et al. Wine and other alcohol consumption and risk of ovarian cancer in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control* 2007;18:91-103.
258. Genkinger JM, Hunter DJ, Spiegelman D, Anderson KE, Buring JE, Freudenheim JL et al. Alcohol intake and ovarian cancer risk: a pooled analysis of 10 cohort studies. *Br J Cancer* 2006;94:757-62.
259. Loerbroks A, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Alcohol consumption, cigarette smoking, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control* 2007;18:551-60.
260. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Albanes D, Bernstein L et al. Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:801-10.
261. Lee JE, Giovannucci E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Willett WC, Curhan GC. Total fluid intake and use of individual beverages and risk of renal cell cancer in two large cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1204-11.
262. Mahabir S, Leitzmann MF, Virtanen MJ, Virtamo J, Pietinen P, Albanes D et al. Prospective study of alcohol drinking and renal cell cancer risk in a cohort of Finnish male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:170-5.
263. Rashidkhani B, Akesson A, Lindblad P, Wolk A. Alcohol consumption and risk of renal cell carcinoma: a prospective study of Swedish women. *Int J Cancer* 2005;117:848-53.

10. Bilag

Bilag 1. Interessekonflikterklæring - i relation til nærværende rapport

Dækkende perioden 2006 – 2007

<p>Adj. professor, overlæge, dr.med. Kjeld Hermansen Medicinsk Endokrinologisk Afd. C Århus Sygehus, THG Århus Universitetshospital og Institut for Human Ernæring Det Biovidenskabelige Fakultet for Fødevarer, Veterinærmedicin og Naturressourcer, Københavns Universitet</p>	<p>Forskningsstøtte, herunder ph.d.-projekter med hel eller delvis industrifinansiering: Delvis finansiering fra Arla Foods omfatte af Ph.d.-projekt om mælkeproteiners indflydelse på postprandiel lipæmi.</p> <p>Konsulentopgaver: Medlem af advisory boards tilknyttet Pfizer ((a) inhaleret insulin, (b) statiner). Sanofi-Aventis (insulinanaloger), Novo A/S (insulinanaloger) Merck (DPP-4 hæmmer), Schering-Ploug (kolesterolsænker).</p> <p>Tillidsposter/repræsentation i følgende rådgivende organer: Medlem af "International Affairs Committee (IAC) under the Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) under the European Association for the Study of Diabetes (EASD).</p> <p>Aktie- og anpartsbesiddelser: Bestyrelsesmedlem og anpartsbesidder i Stevia ApS (Udvikling af lægemiddel mod type 2-diabetes).</p> <p>Evt. patenter: PTC patent for steviosid og analoger.</p> <p>Andet: Redaktionsmedlem af nyhedsbrev om hjertesundhed (2-3 nyhedsbreve pr. år (ABC Public Relations / Unilever Bestfoods)).</p>
<p>Professor, overlæge, dr.med. Erik Berg Schmidt Lipidklinikken Aalborg Sygehus Århus Universitetshospital</p>	<p>Konsulentopgaver: Deltager i firmainitierede kliniske afprøvninger af kolesterolregulerende midler (Pfizer, Astra-Zeneca, Schering-Plough, MSD og Sanofi-Aventis).</p> <p>Tillidsposter/repræsentation i følgende rådgivende organer: Medlem af advisory boards (Astra-Zeneca, Pfizer, Schering-Plough/MSD) med hensyn til kolesterolregulerende medikamenter og lejlighedsvis foredragsholder for flere medicinalfirmaer ved (delvist) sponsorerede møder.</p> <p>Andet: Redaktionsmedlem af nyhedsbrev om fedt og hjertesundhed (2-3 nyhedsbreve pr. år (ABC Public Relations / Unilever Bestfoods)).</p>

<p>Afdelingsleder, overlæge, ph.d. Anne Tjønneland Institut for Epidemiologisk Kræft- forskning Kræftens Bekæmpelse</p>	<p>Forskningsstøtte, herunder ph.d.-projekter med hel eller delvis industrifinansiering: Projektet Kost, kræft og helbred har modtaget 100.000 kr. i 2006 for et dataudtræk fra projektet fra Sanofi-Aventis.</p>
<p>Forsker, cand.scient., ph.d. Janne Schurmann Tolstrup Center for Alkoholforskning Statens Institut for Folkesundhed Syddansk Universitet</p>	<p>Ingen interessekonflikter.</p>
<p>Forskningschef, professor, dr.med. & ph.d. Morten Grønbæk Center for Alkoholforskning Statens Institut for Folkesundhed Syddansk Universitet og Institut for Folkesundhedsvidenskab</p>	<p>Tillidsposter/repræsentation i følgende rådgivende organer: Løbende medlem af forskellige udvalg under Sundhedsstyrelsen og Indenrigs- og Sundhedsministeriet.</p> <p>Royalty: Medforfatter af en række videnskabelige og populærvidenskabelige bøger om ernæring, alkohol, socialepidemiologi og forebyggelse.</p> <p>Personlig sponsorstøtte/legater: Forskerpriser (bl.a. Helsefondens og Anna Borchs Mindelegat).</p> <p>Andet: Videnskabelige foredrag til møder, kongresser og symposier, som kan være helt eller delvist sponsoreret af firmaer.</p>