

Epidemiologia dei consumi e dei problemi alcol-correlati in Italia

ANTONELLA ZAMBON, G. CORRAO

Dipartimento di Statistica, Università degli Studi di Milano-Bicocca

KEY WORDS

Alcohol intake; attributable risk; mortality

SUMMARY

«*Epidemiology of alcohol intake and alcohol-related problems in Italy*». **Background and Objectives:** *The alcohol-attributable mortality is a positive function of two quantities: the relative risk, which has a biological specificity, and the proportion of exposed, which has a temporal and geographic specificity. Unfortunately, only little knowledge is available on these quantities.* **Methods:** *To estimate alcohol-attributable mortality we approached the problem by estimating: i) the prevalence of drinkers to various amounts of alcohol in the Italian population from 1970 to 1993; ii) the dose-response relation between alcohol consumption and risk of each alcohol-related condition through a meta-analytic approach; iii) the alcohol-attributable risks from 1970 to 1993 by using the drinkers prevalence estimates and relative risks evaluated previously; iv) the proportion of deaths related to alcohol consumption in Italy for the same period.* **Results:** *Decreasing averages of per capita alcohol consumption (-44%) were observed from 1970 to 1993. In the same period was observed a reduction of -80%, -51% e -15%, respectively for heavy drinkers' prevalence (>100 g/die), moderate drinkers' prevalence (more than 50 g/die) and for drinkers' prevalence (any consumption). The greatest alcohol-attributable risks were observed for hepatic cirrhosis and for upper digestive and respiratory tract cancers. Applying the alcohol-attributable fractions to all deaths of 1993 about 44000 (corresponding to the 8% of overall mortality) were attributable to alcohol and about 32000 deaths were attributable to moderate intake (≤ 100 g/die).* **Conclusions:** *The main suggestion from this study is that the best strategy in preventing alcohol-related problems should consider as target the whole population.*

RIASSUNTO

A partire dalla prima metà degli anni '70 in Italia, così come in molti altri paesi occidentali, si è verificata una importante riduzione dei consumi di alcol. Un indicatore utile per valutare l'impatto del consumo di alcol sulla salute di una popolazione è la quota di mortalità alcol-attribuibile intesa come la proporzione di decessi attribuibile all'esposizione al consumo di alcol. Per calcolare tale quantità occorre conoscere il rischio relativo di una determinata patologia potenzialmente causata dall'alcol e la proporzione di esposti all'alcol stesso. Il rischio relativo è caratterizzato da specificità biologica non dipendendo dalla popolazione in studio. Al contrario, la proporzione di bevitori è evidentemente caratterizzata da specificità geografica e temporale. Da un punto di vista metodologico, il problema è stato affrontato stimando: i) la prevalenza di bevitori di ogni dose di alcol nella popolazione; ii) la relazione dose-risposta tra consumo alcolico e rischio di ogni condizione alcol-correlata mediante un approccio meta-analitico; iii) i

Pervenuto il 28.5.2007 - Accettato il 9.9.2007

Corrispondenza: Antonella Zambon, Dipartimento di Statistica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Via Bicocca degli Arcimboldi 8, 20126 Milano - Tel. 02.64485824 - Fax 02.64485899 - E-mail: antonella.zambon@unimib.it

rischi attribuibili di popolazione in Italia sulla base della proporzione di bevitori e dei rischi relativi calcolati precedentemente; iv) la proporzione di decessi attribuibili al consumo di alcol in Italia applicando i rischi attribuibili di popolazione al numero di decessi per le diverse cause considerate. La diminuzione dei consumi tra il 1970 e il 1993 è stata del 43,8% in Italia a cui è corrisposto un forte declino della prevalenza di forti bevitori (>100 g/die) che passa dall'8,5% all'1,7% (-80.1%). La prevalenza di bevitori di più di 50 g/die passa dal 29,9% all'14,7% (-50,8%) e quella di bevitori (di qualsiasi quantità di alcol) dal 77,2% al 65,6% (-14,9%). Le frazioni etiologiche più elevate sono state osservate per la cirrosi epatica e per i tumori delle alte vie degli apparati digerente e respiratorio mentre più basse proporzioni di tumori del colon-retto e della mammella e di malattie cerebrovascolari sono attribuibili al consumo di alcol. Applicando tali frazioni etiologiche al numero di decessi osservati si calcola che nel 1993 circa 44 000 decessi (corrispondenti all'8% di tutte le morti) sono da attribuirsi all'alcol. In particolare, negli uomini i decessi attribuibili all'alcol sono circa 32000 (11,3% di tutti i decessi maschili) mentre nelle donne sono circa 12000 (4,6% di tutti i decessi femminili). Interventi mirati ai soli gruppi a rischio sembrano destinati ad avere un impatto sulla salute pubblica di gran lunga inferiori rispetto a strategie preventive che considerano come bersaglio l'intera popolazione.

INTRODUZIONE

A partire dalla prima metà degli anni '70 in Italia, così come in molti altri paesi occidentali, si è verificata una importante riduzione dei consumi di alcol. L'entità di tale riduzione è stata più elevata di quella registrata in altri paesi europei (12, 14) e ha probabilmente superato il livello di riduzione del 25% entro l'anno 2000 raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per i paesi membri europei (28). È sorprendente che tale decremento si sia verificato in un paese dove il consumo di bevande alcoliche rappresenta una parte integrante ed ampiamente accettata dello stile di vita e le misure di controllo ne sono un coerente riflesso. Per esempio, la tassazione delle bevande alcoliche è bassa se confrontata con altri paesi, dal 1973 il valore aggiunto delle tasse non è aumentato e nessuna particolare misura di controllo è stata introdotta negli ultimi venti anni (5).

Comunque, indipendentemente dalle sue cause, il fenomeno può essere considerato come un grande esperimento naturale potenzialmente utile per verificare le conseguenze della riduzione del consumo di alcol sulla salute di una popolazione. Sfortunatamente, il tentativo di definire un profilo epidemiologico dell'impatto del consumo di alcol sulla salute di una ben definita popolazione è operazione tutt'altro che semplice. Le difficoltà nascono

principalmente da alcune considerazioni. La prima riguarda il fatto che esiste un'ampia letteratura medica sugli effetti dell'abuso di alcol ma poco è stato scritto sulla relazione dose-risposta tra consumo di ogni dose e rischio di malattia (26). Ciò è principalmente dovuto, oltre che ai problemi intrinseci alla ricerca epidemiologica, alle difficoltà nel misurare l'esposizione all'alcol (calcolo della quantità di alcol consumato durante la vita, difficoltà di ricordo e tendenza a sottoripartire il consumo) e nel considerare i potenziali fattori di confondimento (fumo, dieta, infezioni virali, stile di vita, ecc.).

La seconda considerazione riguarda la carenza di stime attendibili della quota di malattie o di decessi alcol-correlati che insorgono in una determinata popolazione attribuibili al consumo di alcol di quella popolazione.

Negli anni '80 il comitato francese della difesa contro l'alcolismo (*Comité National de la Défense contre l'Alcolisme*) introdusse, con la proposizione della formula nota come "formula di Perrin", il concetto di mortalità alcol-correlata che attribuisce all'alcol un'arbitraria quota dei decessi per varie cause (7). Tale formula è stata in parte modificata per applicarla alla realtà italiana. Più recentemente, il centro americano per il controllo delle malattie (*Center for Disease Control*) ha fornito una lista più completa di cause di morte alcol-correlate e, per

ognuna di esse, una più attendibile stima della proporzione di decessi attribuibili al consumo derivata da evidenze epidemiologiche, quando disponibili, o da serie cliniche, autoptiche o laboratoristiche (24). Altre esperienze sono state condotte in Francia (22) e Australia (17).

Il crescente interesse verso il problema ha generato l'errata convinzione che la stima dei decessi attribuibili al consumo di alcol in una determinata popolazione possa essere effettuata applicando ai decessi che si verificano in quella popolazione le frazioni (quote alcol-attribuibili) pubblicate dalle agenzie internazionali sopra citate. Tale approccio, ampiamente utilizzato anche in Italia (6, 21), genera stime distorte della mortalità (e morbosità) alcol-attribuibile.

Il concetto di mortalità alcol-attribuibile è sovrapponibile a quello di rischio attribuibile di popolazione definibile come proporzione di casi (in questo caso decessi) attribuibile all'esposizione ad un fattore (in questo caso al consumo di alcol) (27). Quando il fattore di esposizione protegge dall'insorgenza della malattia allora si utilizza il termine frazione preventiva (quota di casi evitati in seguito all'esposizione al fattore). Il rischio attribuibile di popolazione (e la frazione preventiva) dipende da due quantità: il rischio relativo e la proporzione di esposti al fattore in esame. Il rischio relativo è caratterizzato da specificità biologica non dipendendo dalla popolazione in studio. Al contrario, la proporzione di bevitori è evidentemente caratterizzata da specificità geografica e temporale. In tali condizioni, non è corretto applicare ad uno specifico contesto (ad esempio alla popolazione di un paese di uno specifico anno) le proporzioni di decessi attribuibili ad un fattore (ad esempio al consumo di alcol) quando tali proporzioni sono riferite ad altre popolazioni e ad altri periodi.

Il problema è stato recentemente affrontato da una commissione mista, costituita da membri della Società Italiana di Alcologia, dell'Istituto Superiore di Sanità, del Ministero della Sanità e dell'Istituto Nazionale di Statistica, che ha messo a punto una metodologia volta a stimare la mortalità e la morbosità attribuibile al consumo di alcol ed ha pubblicato un rapporto in cui tale metodologia è stata applicata al contesto italiano (9).

METODI

Il razionale del metodo è il seguente: la mortalità alcol-attribuibile in una determinata popolazione è stimabile se sono noti il consumo di alcol di quella popolazione e la funzione che descrive la relazione matematica tra consumo e rischio di malattia. Il problema consiste nel fatto che ci sono molti dubbi e incertezze sull'affidabilità dei dati pubblicati in relazione ad ognuna di queste quantità.

Da un punto di vista metodologico, il problema è stato così affrontato: (a) valutazione del consumo medio *pro capite* nella popolazione italiana considerando, tra le numerose agenzie e fonti informative che riportano dati sul consumo, quelle che maggiormente soddisfano predefiniti criteri di attendibilità; (b) stima della prevalenza di bevitori di ogni dose di alcol nella popolazione italiana utilizzando un modello di regressione non lineare che considera il consumo medio *pro capite* della popolazione stessa come unica variabile indipendente (25); (c) scelta della lista delle cause di morte associate al consumo di alcol; (d) stima dei parametri della funzione che descrive la relazione dose-risposta tra consumo alcolico e rischio di ogni condizione alcol-correlata mediante un approccio meta-analitico (16) che considera i risultati di 174 studi epidemiologici; (e) stima dei rischi attribuibili di popolazione in Italia sulla base della proporzione di bevitori e dei rischi relativi desunti dalle precedenti fasi del progetto; (f) stima della proporzione di decessi attribuibili al consumo di alcol in Italia applicando i rischi attribuibili di popolazione al numero di decessi per le cause incluse nella lista. Informazioni più dettagliate sui metodi utilizzati sono riportate nelle didascalie delle tabelle e figure.

RISULTATI

Consumi

La figura 1 mostra l'andamento del consumo medio *pro capite* delle popolazioni italiana (in base a due fonti) ed europea di età superiore a 15 anni dal 1970 al 1993. Durante questo periodo la diminuzione dei consumi è stata del 43.8% in Italia e del

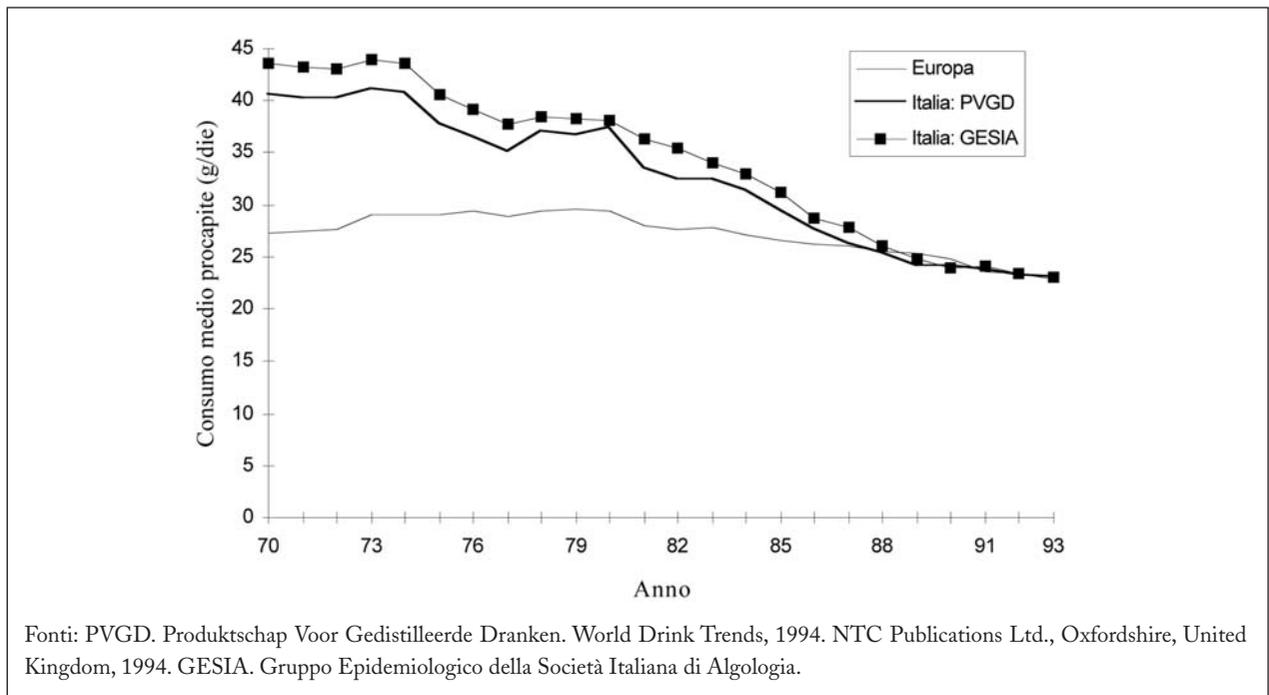


Figura 1 - Andamento del consumo medio *pro capite* di alcol in Italia e in Europa dal 1970 al 1993
Figure 1 - Pro capite alcohol consumption's trend in Italy and Europe since 1970 to 1993

16,6% in Europa. La figura 2 mostra gli andamenti della prevalenza di bevitori di diverse dosi di alcol nella popolazione italiana di età superiore a 15 anni dal 1970 al 1993. Durante questo periodo, è stato osservato un forte declino della prevalenza di forti bevitori (>100 g/die) che passa dall'8,5% all'1,7% (-80,1%). La prevalenza di bevitori di più di 50 g/die passa dal 29,9% all'14,7% (-50,8%) e quella di bevitori (di qualsiasi quantità di alcol) dal 77,2% al 65,6% (-14,9%). In particolare, nel 1993 la prevalenza di bevitori nella popolazione maschile e femminile è pari rispettivamente all'83,34% e al 55,3%.

Rischi individuali

La tabella 1 riporta i risultati dello studio di meta-analisi (2-4, 10, 11, 13). Sono stati pubblicati pochi studi sulla relazione quantitativa tra consumo e rischio di ipertensione essenziale, ulcera e pancreatite cronica, mentre nessuno studio di epidemiologia analitica ha considerato il rischio di pancreatite acuta conseguente all'assunzione di alcol. Come atteso, coefficienti di regressione più elevati sono stati ottenuti per la cirrosi epatica e per i tu-

mori delle alte vie degli apparati digerente e respiratorio. Il rischio di ogni condizione alcol-correlata associato a bassi consumi (25 g/die) risulta sempre significativamente superiore all'unità tranne nell'ictus emorragico e nell'ulcera gastrica e duodenale. Per quest'ultima condizione non si osserva una associazione significativa neppure a dosi elevate (100 g/die). Per quanto riguarda le malattie coronariche, infine, occorre osservare un effetto significativo protettivo per le basse dosi (25 g/die) e di rischio a dosi elevate (100 g/die), suggestiva di una relazione dose-risposta di tipo J.

Impatto sulla salute pubblica

La tabella 2 riporta le stime delle frazioni attribuibili per una qualsiasi dose di alcol nel 1993 negli uomini e nelle donne (8). Come atteso, frazioni più elevate sono state ottenute per la cirrosi epatica e per i tumori delle alte vie degli apparati digerente e respiratorio mentre più basse proporzioni di tumori del colon-retto e della mammella e di malattie cerebrovascolari sono attribuibili al consumo di alcol. Applicando tali frazioni etiologiche al numero di

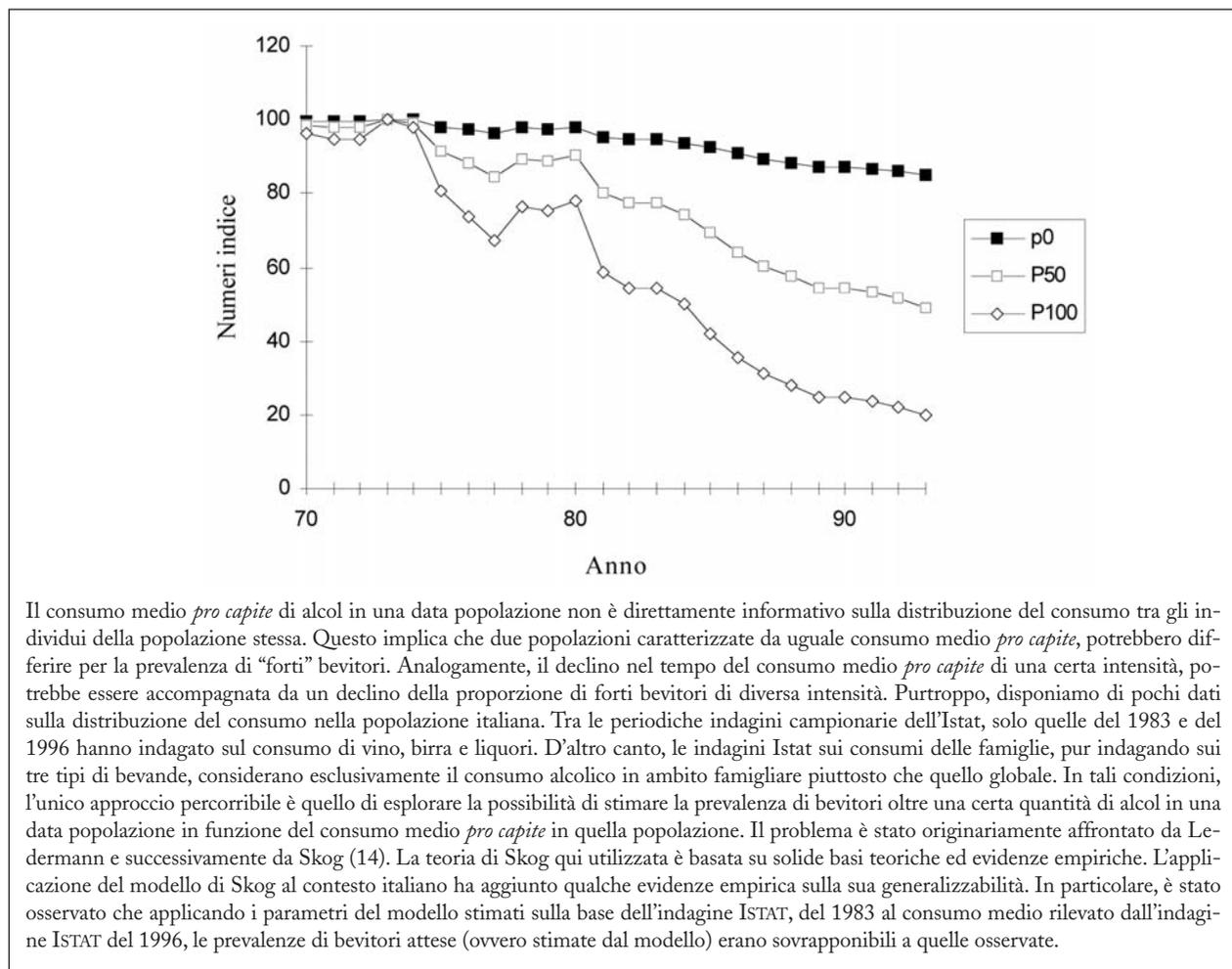


Figura 2 - Andamento della prevalenza di bevitori di qualsiasi dose di alcol (P0), di dosi superiori a 50 g/die (P50) e a 100 g/die (P100) in Italia nel periodo 1970-1993. I dati sono espressi come numeri indice ponendo la prevalenza del 1973=100
Figure 2 - Drinkers' prevalence trend of any alcohol dose (P0), of doses up to 50 g per day (P50) and up to 100 g per day (P100) in Italy since 1970 to 1993. Data are expressed as index numbers setting prevalence in 1973 to 100

decessi osservati si calcola che nel 1993 circa 44000 decessi (corrispondenti all'8% di tutte le morti) sono da attribuirsi all'alcol. In particolare, negli uomini i decessi attribuibili all'alcol sono circa 32000 (11,3% di tutti i decessi maschili) mentre nelle donne sono circa 12000 (4,6% di tutti i decessi femminili).

DISCUSSIONE

Esistono tuttora larghe divergenze sul consumo medio *pro capite* di alcol della popolazione italiana

mentre non sono disponibili dati sulla distribuzione del consumo per età, sesso, residenza e caratteristiche socioeconomiche. Analogamente, conosciamo ben poco sulla prevalenza di bevitori e sulla sua distribuzione al punto che le stime di prevalenza non possono che essere ricavate dall'interpolazione di modelli matematici la cui validità è difficilmente verificabile. Infine, non sono disponibili serie storiche sull'andamento delle modalità di consumo della popolazione italiana. Un primo elemento che dunque emerge è rappresentato dalla necessità che venga predisposto un sistema di monitoraggio continuo dei consumi di alcol degli italiani.

Tabella 1 - Numero di studi inclusi e rischi relativi e intervalli di confidenza al 95% per dosi di 25 g/die (RR25) e di 100 g/die (RR100) per ogni malattia e condizione alcol-correlata

Table 1 - Included studies' number and relative risks and 95% confidence interval for 25 g per day dose (RR25) and 100 g per day dose (RR100) in every disease and alcohol-related condition

Condizione	Studi inclusi	RR ₂₅	(IC 95%)	RR ₁₀₀	(IC 95%)
Neoplasie maligne della cavità orale	15	1,86	(1,76-1,96)	6,45	(5,76-7,2)
Neoplasie maligne dell'esofago	14	1,39	(1,36-1,42)	3,59	(3,34-3,87)
Neoplasie maligne del fegato	10	1,19	(1,12-1,27)	1,81	(1,50-2,19)
Neoplasie maligne della laringe	20	1,43	(1,38-1,48)	3,86	(3,42-4,35)
Neoplasie maligne del colon	16	1,05	(1,01-1,09)	1,21	(1,05-1,39)
Neoplasie maligne del retto	6	1,09	(1,08-1,12)	1,42	(1,30-1,55)
Neoplasie maligne della mammella*	29	1,25	(1,20-1,29)	2,41	(2,07-2,80)
Ictus emorragico	9	1,19	(0,97-1,49)	4,70	(3,35-6,59)
Cirrosi epatica	9	2,90	(2,71-3,09)	26,52	(22,26-31,59)
Cause violente	12	1,12	(1,06-1,18)	1,58	(1,27-1,95)
Ipertensione essenziale	2	1,43	(1,33-1,53)	4,15	(3,13-5,52)
Pancreatite cronica	2	1,34	(1,16-1,54)	3,19	(1,82-5,59)
Ulcera gastrica e duodenale	2	0,98	(0,77-1,25)	0,93	(0,35-2,45)
Malattie coronariche	28	0,80	(0,78-0,83)	1,12	(1,05-1,20)

I dati riportati in tabella sono stati ottenuti attraverso un approccio di meta-analisi. Tale approccio consiste nel selezionare i lavori di epidemiologia analitica pubblicati che riportano la relazione dose-risposta tra consumo e rischio della specifica condizione e nel combinare tali relazioni in un'unica stima complessiva mediante un modello di meta-regressione. Quando possibile, le stime sono state aggiustate per alcune caratteristiche degli studi inclusi (indice di qualità dello studio, area in cui lo studio è stato condotto, disegno retrospettivo o prospettico ed effetto considerato). Per ogni condizione, il coefficiente β del termine lineare di ciascun modello esprime di quanto varia mediamente il logaritmo del rischio relativo per ogni variazione di un g/die del consumo di alcol. Mediante trasformazione esponenziale dei coefficienti β (e dei corrispondenti errori standard), infine, sono stati calcolati i corrispondenti rischi relativi (e i corrispondenti intervalli di confidenza al 95%). Per alcune condizioni (ad esempio le malattie coronariche) il modello di meta-regressione che meglio si adattava all'interpretazione dell'effetto dell'alcol era rappresentato da un modello ottenuto aggiungendo altri parametri (quadratico, cubico, radice quadrata, etc.) al termine lineare

* limitato alle sole donne

È stato osservata una certa stabilità nel tempo della prevalenza di bevitori di basse dosi di alcol mentre la proporzione di forti bevitori ha subito forti riduzioni. La già ricordata carenza di interventi generali per il controllo del consumo di alcol in Italia giustifica la forte resistenza alla variazione dei consumi moderati. L'aumento dell'accessibilità verso strutture pubbliche e associazioni di volontariato rivolte al trattamento degli alcolisti giustifica la forte riduzione di bevitori a rischio (1).

La ricognizione della letteratura epidemiologica internazionale indica il forte bisogno di studi ben condotti che indaghino sulla relazione dose-risposta tra consumo di alcol e rischio di numerose condizioni. È paradossale che alcune malattie, quali le pancreatiti e l'ulcera, comunemente consi-

derate alcol-correlate, soffrano della carenza, o addirittura della mancanza, di solide evidenze epidemiologiche. Molte condizioni inoltre, principalmente quelle non neoplastiche, sono state prevalentemente indagate da studi mal disegnati e condotti solo in particolari aree e/o con particolari scelte metodologiche. Ciò limita la possibilità di generalizzare i risultati di tali studi. Comunque, tra i risultati acquisiti, sembra importante sottolineare che il rischio di quasi tutte le condizioni considerate associato al consumo di dosi di alcol normalmente considerate innocue (25 g/die) è risultato significativamente superiore a quello associato alla condizione di astemio. Ciò suggerisce che qualsiasi dose di alcol è potenzialmente causa di malattia (anche se evidentemente il rischio au-

Tabella 2 - Frazioni attribuibili (FAA) al consumo di una qualsiasi dose di alcol per ciascuna condizione indagata nella popolazione maschile e femminile italiana del 1993 di età superiore a 15 anni

Table 2 - Relatable fractions (FAA) to any dose of alcoholic consumption per any condition studied in 1993 Italian male and female population over 15 years old

Condizione	Uomini	Donne
Neoplasie maligne della cavità orale	74,9	37,5
Neoplasie maligne dell'esofago	59,8	21,0
Neoplasie maligne del fegato	23,1	7,2
Neoplasie maligne della laringe	64,1	22,7
Neoplasie maligne del colon	45,7	14,3
Neoplasie maligne del retto	15,8	40,4
Neoplasie maligne della mammella*	-	13,4
Ictus emorragico	51,8	16,7
Cirrosi epatica	86,3	55,6
Cause violente	27,0	7,8
Ipertensione essenziale	49,5	15,8
Pancreatite cronica	41,3	12,6
Malattie coronariche	2,2	1,9
Malattie coronariche*	10,6	8,3

La frazione alcol-attribuibile esprime la percentuale di casi di una determinata condizione attribuibile al consumo di alcol nella popolazione maschile e femminile italiana di età superiore a 15 anni

* Frazioni preventive (FAP) ovvero proporzioni di casi evitati grazie al consumo di alcol

menta con l'aumentare del consumo) e che la definizione di qualsiasi dose-soglia sia del tutto arbitraria non essendo suffragata da solide evidenze scientifiche.

È stato stimato che il numero di decessi attribuibili al consumo di alcol è passato da 63000 nel 1973 a 44000 nel 1993. Comunque, i decessi attribuibili a basse dosi di alcol sono aumentati nel periodo considerato mentre la forte riduzione del fenomeno ha riguardato prevalentemente l'impatto di elevati consumi. Infatti, è importante osservare che di tutti i decessi attribuibili all'alcol nel 1993 circa 32000, una quota pari all'74%, sono dovuti a consumi bassi (<50 g/die) o medi (50-100 g/die). Ciò suggerisce che la parte sommersa dell'iceberg dei problemi alcol-correlati (ovvero quella attribuibile a consumi normalmente considerati a basso rischio, se non innocui) ha una dimensione molto più elevata rispetto alla parte visibile dell'iceberg

(ovvero quella dovuta a consumi considerati a rischio). Anche prendendo in considerazione la quota di decessi evitati per l'effetto protettivo dei consumi medio-bassi di alcol sul rischio di malattie coronariche (7143 decessi evitati pari all'1,3% di tutti i decessi) il bilancio complessivo rimane negativo.

Usualmente viene fatta una distinzione tra due strategie preventive alternative: la prima è rivolta ai gruppi a rischio (bevitori inadeguati), la seconda all'intera popolazione. Rose, introducendo il concetto di *paradosso preventivo*, mostrò che la strategia di popolazione ha maggiori potenzialità nel prevenire un ampio spettro di problemi sanitari (23). Il *paradosso preventivo* di Rose è spiegato dal fatto che il gruppo a rischio, comprendente individui con esposizione al fattore in esame considerata dannosa per la salute di ognuno di essi (ovvero da elevati rischi relativi), è caratterizzato da una numerosità così esigua (ovvero da una piccola proporzione di esposti) da generare pochi casi di malattia nella popolazione in esame. Al contrario, il rischio individuale di malattia degli individui che non appartengono a tale categoria è certamente più basso, ma, per la semplice ragione che essi sono più numerosi rispetto al gruppo a rischio, generano un maggiore numero di casi della malattia di interesse. Sono stati effettuati numerosi tentativi tesi a valutare se il *paradosso preventivo* di Rose possa trovare applicazione nel contesto delle malattie alcol-correlate (18-20), ma nessuno di questi riguarda i paesi dell'Europa centrale e meridionale (15). I risultati indicano che interventi mirati ai soli gruppi a rischio sono destinati ad avere un impatto sulla salute pubblica di gran lunga inferiori rispetto a strategie preventive che considerano come bersaglio l'intera popolazione.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

BIBLIOGRAFIA

1. ARICÒ S, ZANNERO A, GALATOLA G, et al: Family compliance to a treatment programme for alcoholics: a prospective study of prognostic factors. *Alcohol Alcoholism* 1994; 29: 679-885

2. BAGNARDI V, BLANGIARDO M, LA VECCHIA C, CORRAO G: A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001; 5: 700-705
3. BAGNARDI V, BLANGIARDO M, LA VECCHIA C, CORRAO G: Alcohol consumption and the risk of cancer. A meta-analysis. *Alcohol Research & Health* 2001; 25: 263-270
4. BAGNARDI V, ZAMBON A, QUATTO P, CORRAO G: Flexible meta-regression functions to model dose-response marginal data, with application to alcohol and mortality. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1077-1086
5. BREWERS ASSOCIATION OF CANADA: *Alcoholic beverage taxation and control policies*. Ottawa: Brewers Association of Canada, 1993
6. CIPRIANI F, BALZI D, SORSO B, BUIATTI E: Variabilità geografica della mortalità alcol-correlata in Italia nel periodo 1980-1990. *Epidemiologia e Prevenzione* 1996; 20: 328-338
7. COMITÈ NATIONAL DE DEFENSE CONTRE L'ALCOLISME. Paris, Statistiques 1984
8. COMMISSIONE MISTA DEL GRUPPO EPIDEMIOLOGICO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALCOLOGIA: L'impatto del consumo di alcol sulla salute degli italiani: consumi, prevalenza, frazioni e mortalità attribuibili e prevenibili, strategie di intervento. Italia 1985-1994. *Alcologia* 1999; 11: s124-s202
9. COMMISSIONE MISTA DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALCOLOGIA, DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ E DEL MINISTERO DELLA SANITÀ: *Consumo di alcol e mortalità alcol-attribuibile: Italia 1970-1993*. Secondo Rapporto Speciale del Gruppo Epidemiologico della Società Italiana di Alcologia (GESIA), Ottobre 1997
10. CORRAO G, BAGNARDI V, ZAMBON A, LA VECCHIA C: A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Preventive Medicine* 2004; 38: 613-619
11. CORRAO G, RUBBIATI L, BAGNARDI V, et al: Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000; 95: 1505-1523
12. CORRAO G, FERRARI P, ZAMBON A, TORCHIO P: Are the recent trends in liver cirrhosis mortality affected by the changes of alcohol consumption? Analysis of latency period in European countries. *J Stud Alcohol* 1997; 58: 486-494
13. CORRAO G, BAGNARDI V, ZAMBON A, ARICÒ S: Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction* 1999; 94: 1551-1573
14. CORRAO G, FERRARI P, ZAMBON A, et al: Trends of liver cirrhosis mortality in Europe, 1970-1989: age-period-cohort analysis and changing alcohol consumption. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 100-109
15. EDWARDS G, ANDERSON P, BABOR TF, et al: Alcohol policy and the public good. A good public debate. *Addiction* 1996; 91: 477-481
16. GREENLAND S, LONGNECKER MP: Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1301-1309
17. HOLMAN CDJ, ENGLISH DR: An improved aetiological fraction of alcohol caused mortality. *Aust J Public Health* 1995; 19: 138-141
18. KREITMANN N: Alcohol consumption and the preventive paradox. *Br J Addict* 1986; 81: 353-363
19. MOORE MH, GERSTEIN DR: *Alcohol and public policy: beyond the shadow of prohibition*. Washington DC: National Academy Press, 1981
20. NORSTROM T: Prevention strategies and alcohol policy. *Addiction* 1995; 90: 515-524
21. OSSERVATORIO PERMANENTE SUI GIOVANI E L'ALCOL: *Economie e diseconomie dell'alcol in Italia*. Quaderni dell'osservatorio permanente sui giovani e l'alcol, N. 8. Roma: Edizioni Logica, 1996
22. PIGNON JP, HILL C: Nombre de décès attribuables à l'alcool en France, en 1985. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15: 51-56
23. ROSE G: *The strategy of preventive medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1992
24. SCHULTZ J, RICE D, PARKER D: Alcohol-related mortality and years of potential life lost. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1990; 39: 173-178
25. SKOG OJ: The collectivity of drinking cultures: a theory of the distribution of alcohol consumption. *Br J Addict* 1985; 80: 83-99
26. VERSCHUREN PM: *Health Issues Related to Alcohol Consumption*. Washington DC: ILSI Press, 1993
27. WALTER SD: The estimation and interpretation of attributable risk in health research. *Biometrics* 1976; 32: 829-849
28. WORLD HEALTH ORGANIZATION: *Regional Targets in Support of the Regional Strategy for Health for All*, World Health Organization, European Region, Geneva, Switzerland, 1984