

Biologiske virkningsmekanismer og noen kliniske effekter av alkohol

Sammendrag

Det er for tiden et økende press for å endre norsk alkoholpolitikk. Ny viten om alkoholenes virkninger bør vurderes i dette perspektivet.

I denne artikkelen belyses samspillet mellom alkoholens basale biokjemiske og farmakologiske virkninger og kliniske manifestasjoner av alkoholbruk, hovedsakelig basert på relevante nyere publiserte studier og oversiktsartikler i ledende medisinske tidsskrifter.

På områdene rus, avhengighet, leverskade og hjerte- og karsykdommer er det gjort en rekke nye observasjoner både mht. basale og kliniske virkninger. Men det mangler fortsatt betydelig viten før man kan knytte biologiske primæreffekter av alkohol årsaksmessig til virkninger av langvarig, gjentatt alkoholkonsum. Dagens viten tillater i liten grad individuell rådgivning mht. alkoholkonsum med tanke på å oppnå mulige positive effekter uten bivirkninger.

I Tidsskriftet nr. 1–2/2003 publiseres en serie artikler om alkohol. Serien er initiert av Pål Gulbrandsen.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no.

Jørg Mørland

jorg.morland@labmed.uio.no
Statens retts toksikologiske institutt
Postboks 495 Sentrum
0105 Oslo

I Norge drikkes alkohol av flere og flere, og stadig færre er totalt avholdende. Befolkningens holdninger til alkohol endres og det er et økende press i retning av å endre svært viktige deler av norsk alkoholpolitikk, nemlig pris og tilgjengelighet. Samtidig øker vår forståelse av alkoholens biologiske virkninger. Dette skulle gjøre det mulig å utnytte faktabasert informasjon om betydningen av enkeltinntak og gjentatte inntak av forskjellige drikkevarer.

Men selv om vår viten er økende, møter vi en rekke problemer. For det første har alkohol svært mange forskjellige biologiske virkninger, som til dels er motsatt rettet, slik at det blir vanskelig å vite hvilke(n) virkning(er) man skal vektlegge. For det andre vil i prinsipp alle virkningene av et enkeltinntak normaliseres kort tid etter alkoholen har forlatt organismen, men vi vet at gjentatt konsum kan ha langvarige virkninger. Hva skyldes dette? Er det små resteffekter av hvert konsum som adderes til klinisk registrerbare fenomener? Er det kroppens adaptasjoner som oftest er motsatt rettet enkeltinntakseffektene, som overkompenserer og gir seg til kjenne hos den kroniske konsument? Kan det være andre livsstilsfaktorer knyttet til jevnlig drikkemønstre som manifesterer seg som tilsynelatende gunstige eller skadelige alkoholvirkninger?

Hovedproblemer synes i dag å være at vi kjenner akuttvirkningene av alkohol godt, men har problemer med å sette disse i relasjon til virkningene av gjentatt konsum, der vi finner mange av de viktigste kliniske alkoholeffektene. Når slike effekter fremstår, finner man ofte biokjemiske, funksjonelle og morfologiske avvik fra det normale. Men slike avvik behøver ikke å være årsak til de kliniske virkningene. Gode konsekutive studier av kausale, biologiske endringer som leder fra konsum til klinisk manifestasjon er generell mangelvare. Nedenfor gjennomgås fire eksempler der ny viten har ført til økende forståelse for kompleksiteten. En rekke alkoholrelaterte sykdomstilstander som pankreatitt, forskjellige sentralnervøse syk-

dommer, hypertensjon, hormonelle forstyrrelser og føtalt alkoholsyndrom gjennomgås ikke her. Dette skyldes at vi i forhold til disse tilstandene er enda mer usikre på hvordan alkoholbruk leder til sykdom enn for rus, avhengighet, leversykdommer, og hjerte- og karsykdommer.

Alkoholrus

Alkoholrus er på mange måter den enkleste kliniske manifestasjon å diskutere i relasjon til biologiske virkningsmekanismer. Her er det knapt noen tidsdifferanse mellom biologisk virkning og klinisk manifestasjon. Det inntreffer hurtig likevekt mellom alkoholkonsentrasjonen i blod og hjerne (1, 2). Alkoholrusen er doseavhengig og er karakterisert av simultan opptreden av en rekke enkeltfenomener som kan forekomme med varierende intensitet, endring av stemningsleiet, svekket konsentrasjon, redusert innlæring, innprenting og hukommelse, kritikkkløshet, sentralnervøst stimulerende symptomer, samt symptomer av dempende, sedativ karakter. Den samlede opplevelse av dette er blitt beskrevet som en «orkestereffekt» der enkeltfenomenene representeres av de enkelte «instrumenter» som hver for seg kan ha sine individuelle dose-respons-kurver, og der konstitusjonelle og miljøavhengige forhold vil ha betydning (kjønn, alder, tid på dagen, relasjon til andre forhold som kan påvirke stemningsleie, konsentrasjon, opplagthet, søvntrang, m.m.). Det er også en rekke ikke-alkoholavhengige variabler som vil ha betydning for i hvilken grad alkoholrus vil ha ytterligere kliniske konsekvenser, som uønskede gjerninger, ulykker, vold, m.m.

I hvilken grad er rusymptomene og konsekvensene av alkoholrus rene farmakologiske effekter eller innlærte forventningseffekter (3, 4)? Dette har bl.a. vært studert i dobbeltblinde, placebokontrollerte forsøk (4). Det er nylig vist at genetiske forskjeller i måten alkohol forbrennes, vil påvirke forventningene til hvordan alkohol vil virke (5). Visse ruseffekter kan i betydelig grad være forventningsrelaterte, men dette vil generelt gjelde for lavdose- og lavpromillevirkninger. Ved høyere blod-alkoholkonsentrasjoner vil reelle placeboforsøk vanskelig kunne gjennomføres, fordi forsøkspersonene kjenner udiskutable alkoholvirkninger. Våre forventninger til (og ønske om) hva alkoholpåvirkning skal medføre, viser hvordan læring påvirker rusopplevelsen.

Hvilke biologiske virkninger ligger til

grunn for de forskjellige rusvirkningene? Alkohol i høye konsentrasjoner kan ha uspesifikke fluidiserende virkninger på cellemembraner i nevroner, noe som igjen kan endre deres funksjon. Imidlertid har nyere forskning vist at alkoholens virkning ved blod-alkoholkonsentrasjoner opp mot 1,5–2,0 ‰ og som gir et vidt spektrum av rus-effekter, i liten grad affiserer cellemembraner. Sentralt står virkninger knyttet til spesifikke reseptorer, særlig GABA_A-, NMDA-serotonin-3-, nikotinacetylkolin-, opioid- og dopaminreseptorene (6).

Flere av disse reseptorene har liknende aminosyresekvenser i den delen som ligger i selve cellemembranen. Man mener at alkohol påvirker konformasjonen av disse reseptordelene, som sekundært endrer de respektive reseptorenes funksjon. De normale ligander GABA, serotonin og acetylkolin vil få potensert sin virkning via de respektive reseptorer når alkohol er til stede, mens glutamatvirkningene blir hemmet. Summen av disse primære reseptormodulerende virkningene av alkohol og de umiddelbare nevrofarmakologiske konsekvenser av disse, f.eks. økning av dopaminfrigjøring i visse hjernemråder (mesolimbiske strukturer), antas å utgjøre det sentrale nevrobiologiske grunnlag for alkoholrusen. Alkoholrusen har mao. et langt mer spesifikt nevrofarmakologisk grunnlag enn man tidligere antok. Virkningen via de alkoholfølsomme reseptorene kan likevel ikke helt sidestilles med andre farmakologiske ligand-reseptor-interaksjoner, idet alkohol ikke virker på reseptorens ligandspesifikke sete.

Man har til en viss grad knyttet virkningene av alkohol på de enkelte reseptorer til forskjellige enkeltfenomener i det komplekse rusbildet. Således kan alkoholens fasilitering av serotonin-3-reseptorer øke dopaminfrigjøringen i mesolimbiske strukturer (særlig i nucleus accumbens) som igjen kan være knyttet til den stemningshevede virkningen av alkohol. Via fasilitering av samme reseptor på andre nevroner kan man også få økt GABA-frigjøring i hippocampus, et forhold som kan være knyttet til alkoholens dempende virkning på hukommelse og dømmekraft. Via GABA-reseptorene kan alkohol også fremkalle generell sedasjon og hemning av respirasjonssenteret. Det samme kan innrette via opioidreseptorene. Via hemning av NMDA-reseptorene kan alkohol antakelig gi redusert hukommelse, nedsatt kognitiv kapasitet under rus og «blackout» for forhold som inntraff under rusen.

Det er funnet at dose-respons-kurvene for de forskjellige reseptormedierede effektene er forskjellige. En forenklet fremstilling er vist i figur 1. Ved lave, stigende alkoholkonsentrasjoner i blod vil dopaminfrigjøring øke for å nå sitt maksimum ved konsentrasjoner rundt 1 ‰. Effekten på GABA-reseptorene viser et annet kurveforløp, som gjør at de sederende virkningene knyttet til disse reseptorene vil dominere ved høyere alkoholkon-

sentrasjoner. Således vil rusopplevelsen, som i denne modellen kan ansees som *summen* av disse to reseptormedierede virkningene, variere kvalitativt med alkoholkonsentrasjonene – noe som også stemmer med kliniske observasjoner.

Alkoholavhengighet

Avhengighet av alkohol (alkoholisme) kan defineres ut fra diagnosesystemet DSM-IV. Sentrale fenomener er økt alkoholtoleranse, abstinenssymptomer når drikking opphører, at bruken av alkohol blir større enn planlagt, et vedvarende ønske om å slutte/drikke mindre som ikke lar seg realisere, at mye tid blir brukt på anskaffelse, bruk og ettervirkninger av alkohol, at viktige sosiale relasjoner, yrkesmessige oppgaver og fritidsaktiviteter ofres for alkohol, samt fortsatt bruk til tross for vedvarende eller tilbakevendende psykiske og fysiske problemer knyttet til alkoholbruken.

Prevalensen av alkoholavhengighet varierer betydelig mellom befolkninger på global basis. I USA er livstidsprevalensverdier på 24 % og 5 % for henholdsvis menn og kvinner oppgitt, og siste års prevalens på 12 % og 2 % der DSM-IV-kriterier ble lagt til grunn. Det var også aldersforskjeller mht. forekomst av alkoholavhengighet med høyest forekomst i aldersgruppen 18–29 år for siste års prevalens (7).

Utvikling av alkoholavhengighet krever gjentatt og langvarig bruk av alkohol. I kontrollerte (!) undersøkelser fant man at inntak av 200–365 g alkohol per døgn (svarende til 16–30 standardenheter alkohol, eller f.eks. ca. 1–1,5 flaske brennevin) ledet til utvikling av flere av de ovennevnte avhengighets-symptomene etter drikkeperioder fra 6–13 uker (8). Blant annet fant man at deliriumtilstander oppstod ved seponering av alkohol hos flere av forsøkspersonene i denne undersøkelsen. Flere undersøkelser har funnet betydelig arvelig risiko for utvikling av alkoholisme (9, 10). Det er særlig sønner som arver risikoen for farens avhengighet og da oftest såkalt type II-alkoholisme (tidlig debuterende avhengighet knyttet til annen risikofaktor). Det er en generell risiko for alkoholisme som arves, og det dreier seg ikke om spesifikke avhengighetsgener. Arveligheten kan ofte omfatte flere forskjellige personlighetstrekk. Andre arvelige faktorer er knyttet til graden av intensitet i positive rusopplevelser, ubehag forbundet med rus, ubehag knyttet til bakrus, grad av abstinenssymptomer ved gjentatt bruk, m.m. (11). Miljømessige forhold i hjem, blant venner og på arbeidsplass, særlig grad av «fuktighet» i miljøet bidrar også til risikoen for utvikling av alkoholavhengighet.

Biokjemiske endringer som inntreffer etter gjentatt alkoholkonsum, ansees som essensielle for å forstå hvorfor alkoholisme kan utvikles. Tre typer endringer er spesielt vektlagt. Felles for disse tre er at de er spesifikke for gjentatt konsum og at de kan virke som pådrivere til fortsatt og økt konsum.

Figur 1



Dopamin i
nucleus
accumbens

GABA-r
fasilitering

Effekt av økende alkoholkonsentrasjon i hjernen på GABA_A-reseptorer generelt (som formidler sedasjon), og dopaminfrigjøring i nucleus accumbens (som kan formidle endring i stemningsleie). Virkningene på dopamin vil dominere ved lave alkoholkonsentrasjoner, mens GABA_A-reseptormedierede virkninger vil dominere ved høye alkoholvåner. Skjæringspunktet mellom kurvene vil hos de fleste ligge i området 0,8–1,5 promille

For det første virker alkohol (antakelig via GABA-reseptorer) dempende på locus coeruleus-området i hjernen (et overordnet autonomt nervøst senter) ved enkeltinntak. Dette gir en reduksjon i autonom sympatisk aktivitet under alkoholpåvirkning. Ved gjentatt bruk utvikles det en motsatt rettet (hømostatisk) nevroadaptasjon og dermed toleranse for fenomenet, slik at akuttvirkningen av alkohol balanseres og ikke lenger gir noen vesentlig demping av locus coeruleus-området under alkoholpåvirkning. De nevroadaptive reaksjonene nøytraliserer de akutte alkoholvirkningene og kan vare i dager og uker. Når de nøytraliserende virkningene er etablert, og alkoholbruken stanser, vil de gi seg tilkjenne som økt locus coeruleus-aktivitet, dvs. økt sympaticusaktivitet, som er mekanismen bak mange av symptomene ved abstinensreaksjoner etter alkoholbruk. Det har videre vært antatt at ubehaget knyttet til slik abstinens vil være en drivkraft til å opprettholde drikkingen.

For det andre har alkohol en primærvirkning i det mesolimbiske området (via serotonin-3-reseptorer) som leder til økt dopaminnivå i nucleus accumbens. Dette forholdet har igjen vært knyttet til opplevelse av løftet stemningsleie under alkoholpåvirkning. Ved gjentatt bruk og nevroadaptasjoner kan det i dette systemet med tiden utvikle seg kompensatoriske nedreguleringer av dopaminutskillingen. Etter avslutning av langvarig gjentatt alkoholbruk, vil det mesolimbiske dopaminnivå være lavt, med mulighet for

Figur 2



ledsagende anhedoni (ulyst). Dette fenomenet har av mange vært ansett som en drivkraft til ytterligere alkoholinntak, for å gjenopprette dopaminbalansen og stemningsleiet i noen grad ved et nytt inntak (fig 2).

For det tredje har alkohol ytterligere en primærvirkning i det mesolimbiske system og tilgrensende strukturer knyttet til økt dopaminnivå og senket NMDA-reseptoraktivitet. Man mener disse virkningene kan atskilles fra den stemningshevende virkningen og i stedet kan sees i sammenheng med en opplevelse av motivasjon for alkoholbruk («alkoholkonsumet føles viktig for meg»). Responsen ved gjentatt eksponering er ikke homøostatisk, men en sensitisering, slik at gjentatt alkoholinntak får kraftigere virkning enn den opprinnelige akuttvirkningen (12). Denne oppreguleringen av responsen mener man er forbundet med økt motivasjon til bruk av alkohol, til økte forventninger til alkoholvirkningen og at den kan utgjøre et biologisk korrelat til periodevis utløst, nærmest uimotståelig trang til å bruke alkohol (craving) (fig 2). Det ser ut som denne sterke trang kan utløses av forhold som trigger dopaminøkninger, dvs. lavdosert bruk av alkohol (eller andre potensielle rusgivende stoffer), av medikamenter med et slikt potensial, stress eller påminnelser om forhold som tidligere var knyttet til alkoholbruken (utesteder, polet, vennene man drakk med

e.l.). Denne sensitiseringsen for alkoholens betydning vil kunne vare i lang tid etter at drikkingen har opphørt, og den har blitt ansett å være spesielt betydningsfull for tilbakefall (sprekker) hos tidligere alkoholavhengige i tørrlagte faser (13, 14).

De nevnte tre teorier som forbinder biologiske endringer utløst av gjentatt alkoholkonsum til økt risiko for fortsatt eller økt konsum, må betraktes som betydelige forenklinger av kompliserte mekanismer. De kan tjene som illustrasjoner på det viktige forhold at forbigående biokjemiske endringer knyttet til ett alkoholinntak, vil kunne igangsette mer varige endringer av forskjellig eller liknende karakter som primæreffekten, og at disse endringene vil øke risikoen for at individet vil fortsette med og ev. øke sitt alkoholinntak. Slike mer varige endringer etter gjentatt konsum er beskrevet for forskjellige reseptorer, for G-proteiner, for intracellulære enzymer m.m., og bl.a. for transkripsjonsfaktorer som regulerer ekspresjonen av visse gener (15). Spesiell interesse har vært knyttet til det siste forhold, da det kan se ut som gjentatt alkoholkonsum kan endre ekspresjonen av 50–150 gener i forskjellige hjerneområder, og at denne endrede ekspresjonen kan vedvare i betydelige tidsperioder (uker, måneder, år) etter at siste alkoholinntak har foregått. Det er særlig forandringer knyttet til sensitisering som er

langvarige. Disse funnene representerer på en måte ikke noe nytt, idet mange klinikere for lenge siden har fremsatt teser av typen «en gang alkoholiker, alltid alkoholiker». Det nye er at man har kommet på spor av biologiske mekanismer, som kan studeres nærmere og der man ev. også kan teste eksperimentelt hvordan de biologiske endringer som følger kronisk inntak, kan normaliseres.

Hos storbrukere av alkohol er det etter alt å dømme økt risiko for tap av nevroner og redusert nevronstørrelse (16, 17). Dette kan også bidra til opprettholdelse av avhengighet og redusere muligheten for terapeutiske tiltak. Mekanismen bak alkoholfremkalt nevrontap er ikke kjent i detalj. Enkeltrus med høye alkoholkonsentrasjoner synes ikke å lede til tap av nerveceller så sant det ikke inntreffer ulykker eller hypoksi. En mekanisme som er forbundet med kronisk inntak er oppreguleringen av NMDA-reseptoren. Alkohol hemmer altså denne reseptoren, og oppreguleringen kan sees på som en homøostatisk adaptasjon. En oppregulert NMDA-reseptor vil i perioder hvor den ikke er balansert av alkoholens akutte hemmende virkning, slippe inn mer kalsium intracellulært. Dette kan være første trinn i en prosess som utløser celledød (18). Denne mekanismen illustrerer at adaptasjonen kan være mer skadelig enn primærreaksjonen på alkohol.

Alkoholfremkalt leversykdom

Leveren er helt sentral for alkoholomsetningen i organismen, og leveren er det organ, foruten hjernen, hvor storkonsum ofte gir opphav til kliniske manifestasjoner. I epidemiologiske kohortstudier er det vist av alkoholkonsum av størrelsesorden fire standardenheter eller mer per dag øker den relative risiko for død som følge av levercirrhose sju ganger eller mer (19). På den annen side vet man at en betydelig andel av storkonsumenter ikke utvikler cirrhose. I USA vil ca. 10–20 % av storkonsumenter med et daglig inntak på 5–6 standardenheter utvikle cirrhose (20), mens 10–35 % av dem får alkoholisk hepatitt. Alle som drikker på dette nivået vil utvikle fettlever i en eller annen form. Utviklingen av alkoholindusert fettlever, apoptose, nekrose, alkoholisk hepatitt, fibrose og cirrhose har vært studert i tallrike dyremodeller (21). Det har vært gjennomført kontrollerte undersøkelser hos mennesker på utvikling av fettlever, men ikke på de øvrige alkoholrelaterte leverlidelsene. Tallrike mekanismer for utvikling av alkoholfremkalt leversykdommer har vært fremsatt. Antakelig skyldes hepatitt og cirrhose samvirke mellom en rekke forskjellige virkninger av alkohol (22). Faktorer knyttet til genetik, ernæring og infeksjon (hepatitt C) vil også påvirke risikoen for sykdom.

Alkohol metaboliseres til eddiksyre (acetat) via acetaldehyd (fig 3). Normalt vil kapasiteten for videreomsetningen av acetaldehyd være så uttalt at dette toksiske mel-

lomprodukt ikke akkumuleres og neppe vil indusere skade. Situasjonen kan bli annerledes dersom hastigheten av alkoholmetabolismen øker, slik tilfellet kan være hos storkonsumenter. Her vil både ADH-systemet kunne bli mer effektivt (23) og cytokrom P-450-systemet, som normalt bare står for en liten del av alkoholomsetningen, kan induseres (særlig CYP 2E1) (24). Det er målt økte acetaldehydnivåer etter alkoholinntak hos storkonsumenter (25). Dette kan indikere at muligheten for skade av leveren er økt. Alkoholforbrenning med tilhørende acetaldehydproduksjon i slimhinnene og mikrofloraen i gastrointestinaltractus har de siste årene fått økt oppmerksomhet. Det har vært antydning at denne lokale acetaldehydproduksjonen kan medvirke til utvikling av tarmkreft hos stordrikkere (26). Mikrofloraen i colon får tilført alkohol via blodet, og colonmetabolismen kan bidra betydelig til den totale alkoholmetabolismen. Det er også vist at acetaldehyd som produseres på denne måten, fraktes via portakretsløpet til leveren, og dette kan bidra til alkoholfremkalt leversykdom.

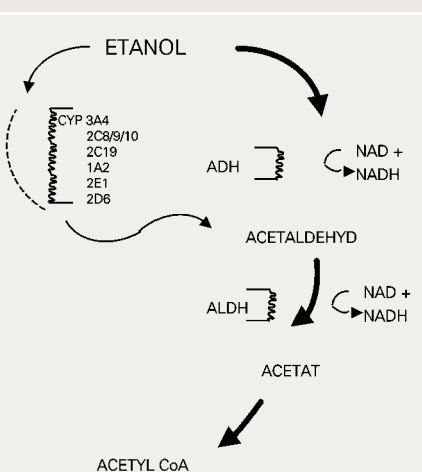
Induksjonen av CYP 2E1 kan lede til økt produksjon av reaktive oksygenradikaler, noe som er blitt tillagt betydning som en mekanisme for celledskade som kan føre til cirrhose (27). Enzyminduksjonen av CYP 2E1 kan betraktes som en adaptasjon til kronisk konsum, nok et eksempel på at adaptasjonen i større grad enn primærvirkningen kan utgjøre en mekanisme for skade.

Senere års forskning har avslørt en rekke kompliserte samspill mellom forskjellige mekanismer som kan lede til leversykdom. Produksjonen av frie radikaler er sentral og kan starte kaskadereaksjoner som omfatter celledskade, inflammatoriske reaksjoner, frigjøring av cytokiner, ytterligere celledskade osv. Kronisk alkoholkonsum kan også svekke det naturlige forsvar mot frie radikaler ved å forstyrre glutationomsetningen i leveren (28, 29).

Mer indirekte mekanismer synes også å være inne i bildet. Kronisk alkoholinntak kan øke endotoksinfrigjøringen fra tarmbakterier, og øke absorpsjonen av frigjort endotoksin fra tarm til blodet (30). Endotoksin vil stimulere kupffercellene i lever til å produsere tumornekrosefaktor (TNF- α) og andre cytokiner, som igjen vil påvirke leverens parenkymceller med apoptose (programert celledød) eller nekrose til følge. Leveren er utstyrt med normale forsvarsmekanismer mot TNF- α -angrep, men disse krever normal og kontinuerlig proteinsyntese (31). Siden langvarig alkoholinntak, under gitte betingelser, kan redusere leverens evne til proteinsyntese (32), vil leveren hos en stordriker kunne bli mer følsom for skade fremkalt av tumornekrosefaktor.

Virkningsmekanismene for alkoholfremkalt leversykdom er ikke klarlagt, men en viss innsikt kan åpne for nye forebyggings- og behandlingsstrategier.

Figur 3



Alkoholomsetning i leverceller. Alkohol vil hovedsakelig metaboliseres via enzymerne alkoholdehydrogenase (ADH) og aldehyddehydrogenase (ALDH), mens CYP-systemene kan få betydning i noen grad etter storkonsum

Hjerte- og karsykdommer

De viktigste kliniske manifestasjonene ved hjerte- og karsykdom i relasjon til alkoholkonsum er koronar hjertesykdom (angina pectoris, hjerteinfarkt), annen hjertesykdom (særlig alkoholisk kardiomyopati) og hjerneslag (infarkt eller blødning).

Høyt alkoholkonsum er ifølge flere undersøkelser fra USA assosiert med høy risiko for kardiomyopati (33). Relasjonen mellom alkoholkonsum og de øvrige tilstandene synes å være mer komplisert. En oppsummering av de viktigste epidemiologiske undersøkelsene på feltet (34) viste redusert forekomst og dødelighet av koronar hjertesykdom hos individer som har et moderat, jevnlig alkoholkonsum sammenliknet med individer med intet eller svært lavt konsum. Det er usikkert om et høyt, jevnlig alkoholkonsum er ledsaget av høyere, lavere eller samme fremkomst av koronar hjertesykdom enn det som finnes hos dem med et moderat konsum. Høyt alkoholkonsum ved enkelte anledninger synes å være knyttet til tidsmessig nær forekomst av alvorlige koronare sykdomshendelser.

Det synes å være redusert forekomst av hjerneinfarkt hos individer som har et moderat, jevnlig konsum og som har normalt blodtrykk, sammenliknet med personer som ikke drikker alkohol eller drikker svært lite. Det synes å være økt forekomst av hjerneslag (både infarkt og blødning) hos personer med høyt jevnlig konsum, sammenliknet med personer som ikke drikker alkohol eller drikker svært lite. Høyt alkoholkonsum ved enkelte anledninger kan være knyttet til tidsmessig nær forekomst av hjerneslag (34).

Disse sammenhengene gjelder for begge kjønn og alle aldersgrupper. I praksis vil dette bety at positive virkninger forbundet med

moderat, jevnlig konsum vil kunne gi viktige kliniske utslag i aldersgruppene eldre enn 40–50 år, der koronarsykdom og hjerneslag er relativt hyppig forekommende. Hva som er moderat konsum i denne sammenheng, er vanskelig å fastslå. Angivelsene varierer sterkt mellom undersøkelsene, men området 10–40 g/døgn kan være dekkende (19).

Epidemiologiske undersøkelser synes å kunne utelukke at den reduserte risiko som er knyttet til moderat konsum, er en pseudo-effekt forårsaket av en overrepresentasjon av hjertesyke og tidligere storbrukere av alkohol blant dem som ikke drikker eller drikker svært lite alkohol. Det kan ikke utelukkes at konfunderende faktorer knyttet til livssituasjon, livsstil, kosthold m.m. kan forklare betydelige deler av de tilsynelatende positive helsemessige virkninger av moderat konsum av alkohol.

To typer undersøkelser peker i retning av en mer direkte rolle av alkohol. Den ene typen studier er representert ved f.eks. Hines og medarbeidere (35). De fant at den gunstigste effekten av moderat alkoholkonsum først og fremst forekom hos individer med en spesiell genetisk variant av enzymet alkoholdehydrogenase 3. Dette enzymet, ADH3, viser polymorfisme i befolkningen, der allelene forekom homozygot γ_1 , γ_1 , heterozygot γ_1 , γ_2 og homozygot γ_2 , γ_2 i forholdet ca. 1 : 1 : 1 i en amerikansk populasjon. Individer som var homozygote for γ_2 , γ_2 -varianten av ADH3, en variant som metaboliserer alkohol noe langsommere, viste redusert risiko for hjerteinfarkt blant moderate drikkere. Undersøkelsen indikerer at en ev. gunstig alkoholeffekt ikke vil inntreffe hos alle, men være avhengig av genetisk bakgrunn.

Tallrike eksperimentelle drikkestudier utført på mennesker taler for direkte effekter av alkohol (36). Alkoholinntak av størrelsesorden 30 g/dag hadde gunstige effekter på HDL-kolesterolnivået, en rekke andre lipider og hemostatiske faktorer som ansees som risikofaktorer for koronar hjertesykdom og aterosklerose. I helt nye studier med de samme og andre surrogatendepunkter for kardiovaskulær sykdom har man observert tilsvarende effekter av alkohol, og ikke funnet forskjeller mellom øl, vin og brennevin (37). En oversikt over epidemiologiske undersøkelser gav ikke holdepunkter for at vin har noen gunstigere effekt i moderate inntak enn øl og brennevin mht. hjerte- og karsykdom (38), selv om enkelte epidemiologiske undersøkelser har antydning av gunstige virkninger av vin (39).

Virkningsmekanismene for alkohol i forhold til risikofaktorene er i stor grad ukjente. Blodplatefunksjonen og tromboksansyntesen kan hemmes av eksponering av alkohol over kort tid i lave konsentrasjoner (40). I kontrollerte studier over tre måneder med 40 g alkohol/dag fant man økning av uttransporten av kolesterol fra endotel og esterifisering av plasmakolesterol (37). Samtidig kunne man observere fall i nivåene av

C-reaktivt protein og fibrinogen (41). Så langt synes imidlertid de mer detaljerte virkningsmekanismer bak endringer i risikofaktorer å mangle.

Avslutningsbemerkninger

Alkoholbruk kan ha viktige kliniske konsekvenser. Med sine sekundære følger som ulykker, selvmord, tap av arbeid og familie, sykelighet, tap av leveår, tap av livskvalitet, belastning på helsevesenet etc., påvirker den individuelle alkoholbruk oss alle. For å kunne redusere disse skadene er det viktig med en bedre forståelse av hvordan alkoholens biologiske virkninger er relatert til de skadelige konsekvensene av alkohol. De individuelle forskjellene mht. akutt- og langtidsvirkningene av alkohol er betydelige, og medfører at noen skades lett, andre knapt i det hele tatt, mens noen kanskje profiterer på samme konsum. Vi har ingen detaljert kunnskap om årsaken til disse forskjellene. Dette gjør det vanskelig på medisinsk grunnlag å anbefale alkohol i noen særskilt form eller dose. Foreløpig er det langt igjen til vi kan knytte individuelle forskjeller i sårbarhet til alkoholens biologiske virkningsmekanismer.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

2. Hetherington HP, Telang F, Pan JW, Sammi M, Schuhlein D, Molina P et al. Spectroscopic imaging of the uptake kinetics of human brain ethanol. *Magn Reson Med* 1999; 42: 1019–26.
6. Narahashi T, Kuriyama K, Iles P, Wirkner K, Fisher W, Mühlberg K et al. Neuroreceptors and ion channels as targets of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 182 S-8.
7. Bucholz KK. Alcohol abuse and dependence from a psychiatric epidemiologic perspective. *Alcohol Health Res World* 1992; 16: 197–208.
8. Isbell H, Fraser HF, Wikler A, Belleville RE, Eisenman AJ. An experimental study of the etiology of «rumfits» and delirium tremens. *Quart J Studies Alc* 1955; 16: 1–33.
11. Begleiter H, Porjesz B. What is inherited in the predisposition toward alcoholism? A proposed model. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 1125–35.
12. Robinson TE, Berridge KC. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* 2001; 96: 103–14.
15. Nestler EC. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Rev Neurosci* 2001; 2: 119–28.
18. Tabakoff B, Hoffman PL. Alcohol and glutamate receptors. I: Deitrich RA, Erwin VG, red. *Pharmacological effects of alcohol on the nervous system*. New York: CRC Press, 1996: 73–93.
19. Thun MJ, Peto RP, Lopez AD, Monaco JH, Henley J, Heath CW et al. Alcohol consumption and mortality among middleaged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997; 337: 1705–14.
23. Israel Y, Videla L, Bernstein J. Liver hypermetabolic state after chronic ethanol consumption: hormone interrelations and pathogenic implications. *Fed Proc* 1975; 34: 2052–9.
24. Lieber CS. Metabolic consequences of ethanol. *The Endocrinologist* 1994; 4: 127–39.
25. Eriksson CJP. Elevated blood acetaldehyde levels in alcoholics and their relatives: a reevaluation. *Science* 1980; 207: 1383–4.
26. Visapää JP, Tillonen J, Salaspuro M. Microbes and mucosa in the regulation of intracolonic acetaldehyde concentration during ethanol challenge. *Alcohol Alcohol* 2001; 36: 477.
30. Bode C, Kugler U, Bode JC. Endotoxemia in patients with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis and in subjects with no evidence of chronic liver disease following acute alcohol excess. *J Hepatol* 1987; 4: 8–14.
31. Hoek JB, Pastorino JG. Ethanol, oxidative stress, and cytokine-induced liver cell injury. *Alcohol* 2002; 27: 63–8.
32. Mørland J. Effects of ethanol on rat liver metabolism with special reference to protein synthesis. Doktoravhandling. Oslo: Universitetsforlaget, 1974.
34. Fekjær HO, Førde PH, Beckmann SL, Mørland J, Skog O-J, Thelle D et al. Alkohol og hjerte-karsykdom. Utredning fra en arbeidsgruppe. Oslo, Rummiddeldirektoratet, 1999.
35. Hines LM, Stampfer MJ, Ma J, Gaziano JM, Ridker PM, Hankinson SE et al. Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 549–55.
36. 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.
38. Rimm EB, Klasky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine or spirits? *BMJ* 1996; 312: 731–6.
39. Grønabæk M, Deis A, Sørensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer or spirits. *BMJ* 1995; 310: 1165–9.