

Bilaga 1. Alkoholens hälsopåverkan

Sven Wåhlin, överläkare Riddargatan 1, Beroendecentrum Stockholm

Index

1. Alkoholens farmakodynamik

- Receptorpåverkan
- DNA-effekter
- Stressaktivering
- Individuella variationer

2. Vanliga diagnoser där alkohol kan ha betydelse

- Hjärt-kärlsjukdom
- Neuropsykiatriskt: alkoholberoende, kognitiva störningar, demens och depression
- Neurologiskt: Epilepsi, polyneuropati
- Digestionsorgan
- Diabetes
- Infektion
- Hud
- Cancer
- Skador
- Fosterskador

1. Alkoholens farmakodynamik

Alkohol betecknas ibland som en "dirty drug", vilket syftar på att många vitt skilda fysiologiska mekanismer påverkas. Detta till skillnad från de flesta läkemedel som t.ex. avser påverka endast en receptor. En förklaring är etanolens farmakokinetik; den sprids i hela kroppen, penetrerar cellmembran, organell- och kärnmembran. Men framför allt är dess farmakodynamik bred och därtill är nedbrytningsprodukterna, acetaldehyd och andra oxidativa produkter reaktiva och biologiskt aktiva. Mekanismerna är fysiologiska, dvs. normala sker vid all alkoholkonsumtion, även om negativa hälsokonsekvenser blir tydliga först vid en högre konsumtion [1,2,3]. Några av dessa fysiologiska alkoholemekanismer exemplifieras nedan.

Receptorpåverkan

Det finns ingen specifik alkoholreceptor som alkoholen binder sig till. Alkohol interagerar i stället med receptorernas komplicerade proteinstruktur genom att binda sig till hydrofila fickor i receptorproteinet, vilket medför att dess fysiska struktur kan förändras. Receptorns känslighet för sin ligand kan därmed försvagas eller ökas. Detta är t.ex. av betydelse för alkoholens CNS effekter, där t.ex. NMDA-receptorer hämmas och GABA_A-receptorer stimuleras [4].

DNA-effekter

Alkohol, och nedbrytningsprodukten acetaldehyd, påverkar DNA-molekylen på flera sätt. Bland annat uppstår fasta bindningar (cross linking), så att DNA-nystanet inte kan veckla upp sig. Därtill hämmas metylerande enzym och metyldonatorer, vilket leder till att DNA inte kan uttrycka sig lika effektivt, d.v.s. transkription och replikation hämmas. Slutresultatet av allt detta blir att cellnybildning går långsammare och proteiner produceras sämre. Detta har betydelse för alla läknings- och regenerationsprocesser. Därtill uppstår DNA mutationer p.g.a. acetaldehydens oxidation, detta tillsammans med nedsatt reparation av DNA bidrar till alkoholens carcinogena egenskaper.

Stressaktivering

Alkohol aktiverar kroppens olika stresssystem. Stressaxeln (HPA-axeln) påverkas snabbt av alkohol. Den cykliska bildningen av kortikotropinfrisättande hormon (CRH) i hypotalamus påverkas av enstaka alkoholintag [3]. Detta medför att den cirkadianska frisättningen av kortisol från binjuren rubbas. En regelbunden högkonsumtion leder till ett inert återkopplingsystem. Konsekvensen blir en förhöjd basalnivå som inte ändras vid behov av att möta en yttre stress, t.ex. en operation. Samtidigt aktiveras det sympatiska nervsystemet med en ökad frisättning av noradrenalin, förhöjd puls och ökad basal muskeltonus [5,6].

Acetaldehydens roll

Acetaldehyd bildas som intermediärprodukt vid alkoholens nedbrytning. Den bidrar i högre utsträckning än alkoholen själv till alkoholens hälsoskador genom att den är starkt oxidativ och därför reagerar med olika strukturer. Acetaldehyd binder sig lätt till olika proteiner, särskilt lysinhaltiga, vilka då modifieras och bildar inerta komplex, så kallade addukter. Exempel på särskilt känsliga proteiner är albumin, tubulin, lipoprotein, kollagen och cytokrom. En följdreaktion kan vara att kroppen ibland bildar antikroppar mot det felaktiga proteinet. Dessa antikroppar kan också ha aktivitet mot intakt protein och därmed starta en autoimmun reaktion. Acetaldehyd binder även till transmittorsubstanser såsom dopamin och serotonin. Slutligen reagerar acetaldehyd med genomet i form av cross-linking. Vid alkoholnedbrytningen bildas även andra reaktiva oxidativa substanser (ROS) och fria syreradikaler som har liknande vävnadsskadande effekter som acetaldehyd [7].

Individuella variationen är betydande

I alla patofysiologiska mekanismer som nämns ovan finns en stor variabilitet. Genetisk och epigenetisk variation är stor, dels i de gener som reglerar alkoholens nedbrytning i olika organ. Det mest kända och tydliga exemplet härpå är vissa ostasiaters nedsatta förmåga att bryta ner acetaldehyd vilket leder till förgiftningssymtom. De som ändå dricker alkohol drabbas ungefär dubbelt så ofta av cancer, och regelbundna måttlighetsförbrukare har 7,5 mm högre blodtryck än nyktra. Även hos kaukasier och övriga folkslag finns en mindre, men ändå betydande variation i alkoholens nedbrytning. Minst lika stor genetisk variation finns i de receptorer och andra strukturer där alkohol utövar sin effekt. Därtill har epigenetiska faktorer ibland avgörande effekt för hälsoutfallet vid en viss konsumtion. Slutligen ska vi vara medvetna om att de flesta sjukdomstillstånd är multifaktoriella, och att benägenheten för att utveckla en viss sjukdom varierar. Alkohol verkar här främst genom att vara en komponent som "lägger sten på bördan". Slutresultatet blir att alkohol kan utlösa sjukdom hos den med större benägenhet för sjukdomen, försämma existerande sjukdom, eller motverka behandling.

2. Några vanliga diagnoser där alkohol kan ha betydelse

Hjärt-kärlsjukdom

Alkoholens roll är relativt välstuderad och visar många olika faktorerers betydelse för sjukdomsrisk. Kronisk högkonsumtion ger en klart ökad risk för kranskärlssjukdom, kardiomyopati, förmaksflimmer alla typer av stroke och riskfaktorn hypertoni. Även en oregelbunden högkonsumtion (även vid genomsnittlig lätt – måttlig konsumtion) ger riskökningar för samma sjukdomar. Detta förklaras av en ofördelaktig lipidpåverkan, störd koagulation, påverkan på hjärtats överledningssystem och förhöjt blodtryck [8].

Vid en låg – måttlig konsumtion har studier visat såväl skadliga som positiva effekter. De positiva hälsoeffekterna, som rönt stor medial uppmärksamhet har främst gällt ischemisk hjärtsjukdom och ischemisk stroke. Fördelarna har främst framkommit i högre ålder, hos kvinnor [9] och vid låg konsumtion. Det finns rimliga fysiologiska mekanismer som skulle kunna förklara de positiva hälsoeffekterna, bl.a. alkoholens effekter på lipider, fibrinogen och adiponektin. I brist på RCT-studier finns dock många felkällor, som blivit allt tydligare med tiden. Detta tillsammans med att de positiva effekterna inte ses i alla befolkningsgrupper [10], inte ses i studier med Mendelsk (genetisk) randomisering [11] samt ofta har metodfel och olämpliga kontrollgrupper. Exempelvis inkluderar nyktra jämförelsegrupper ofta de som inte dricker på grund av sjukdom eller tidigare alkoholproblem. Detta har lett till en ökande skepsis och ifrågasättande om de positiva effekternas existens [12]. Hälsovårdande myndigheter och läkarorganisationer i olika länder är därför eniga i att hälso- och sjukvården inte bör rekommendera alkoholkonsumtion som en hälsofrämjande åtgärd, och om man väljer att dricka alkohol bör man följa aktuella riktlinjer och rekommendationer.

Hypertoni

Hur blodtrycket påverkas av alkohol varierar mellan individer och studier har visat mycket olika resultat beroende på studieupplägg. Vid ett enstaka alkoholintag är en vanlig reaktion ett initialt litet blodtrycksfall, följt av en blodtrycksstegring på 2,7/1,4 mm Hg (systoliskt/diastoliskt) morgonen efter alkoholintaget [13]. Vid berusningsdrickande (ett alkoholintag med blodalkohol på minst 0,8 promille, vilket i regel uppnås hos män efter fem standardglas och hos kvinnor fyra standardglas som förtärs inom två timmar) har blodtrycksstegringen i olika studier mätts till 4-7/4-5 mm Hg [14, 15]. Stora befolkningsstudier, såsom Framinghamstudien, har visat fördubblad hypertoni-prevalens vid regelbunden högkonsumtion. De som dricker alkohol dagligen hade mellan 7/4 och 10/6 mm Hg högre blodtryck än nyktra. Hur stor andel av all hypertoni som kan förklaras av alkohol är oklar, men en engelsk studie uppskattade att 10 procent av all hypertoni beror på alkohol. En japansk studie 2007 beräknar alkoholorsak hos hela 34,5 procent av manliga hypertoniker och 2,6 procent av kvinnliga.

På senare tid har man i studier allt mer tagit hänsyn till dryckesmönstret och ser då att detta tycks ha en stor betydelse, även om totalmängden är densamma. Att dricka till måltiden tycks inte alls ge samma blodtryckshöjning som att dricka på tom mage eller berusningsdricka, vilket ger mer påtaglig höjning. [16]. Det finns också vissa skillnader mellan olika etniska grupper samt könsskillnader. För män finns en tydlig linjär dos-respons-relation: ju mer man dricker, desto mer stiger blodtrycket. För kvinnor med måttlig konsumtion (mindre än ett standardglas per dag) finns varierande resultat där en del studier visar en liten blodtryckssänkning, men vid större konsumtion stiger blodtrycket

entydigt på samma sätt som för män. Den observerade blodtryckssänkningen kan dock bero på att kvinnor har annat (försiktigare) dryckesmönster än män och att det inte är någon biologisk skillnad [17].

Mekanismerna för alkoholens blodtryckspåverkan är komplexa och inkluderar, baroreceptorpåverkan, aktivering av sympaticus, kortisolökning, obalans i renin-angiotensin-aldosteron systemet, ökad intracellulärt kalcium, ökad utsöndring av kalium, rubbning av endothelin och flera mekanismer som rubbar endotelets kväveoxidbildning [18, 19].

I beräkningar av den globala sjukdomsördan kom WHO fram till att 16 procent av all alkoholdödlighet beror på alkoholens blodtryckshöjande egenskaper. I en stor metaanalys har man räknat ut att högkonsumerande hypertoniker som minskar sin alkoholkonsumtion med ett standardglas per dag, sänker blodtrycket i storleksordningen 3,3/2 mm Hg. Det är en linjär dos-respons-kurva [20].

Rytmrubbning

I den omfattande och välkontrollerade Framinghamstudien ses att riskökningen är liten vid en måttlig alkoholkonsumtion, men att det finns ett dos-respons samband [21]. I den hittills största prospektiva studien och omfattade över 850 000 personår fann man ett tydligt dos-respons samband för förmaksflimmer (FF) [22]. Resultaten redovisas i tabell nedan:

Sambandet mellan alkoholkonsumtion och risk för nydebut av förmaksflimmer.

Alkoholkonsumtion (standardglas à 12 gram alkohol)	Relativ riskökning för förmaksflimmer
>6 glas/vecka	1 %
7–14 glas/vecka	7 %
15–21 glas/vecka	14 %
>21 glas/vecka	39 %

Resultaten stämmer väl överens med tidigare studier och väger man samman alla större studier har det visats att varje ytterligare standardglas alkohol per dag resulterar i åtta procents ökning av relativ risk för nydebut av förmaksflimmer. I studierna ser man också samband mellan olika alkoholdrycker och risk för flimmerdebut. Starksprit ger störst riskökning, vinkonsumtion lägre, men för ölkonsumtion har studierna inte haft styrka nog att se samband.

Oavsett veckokonsumtionens storlek så är även berusningsdrickande en oberoende riskfaktor för förmaksflimmer. Termen *holiday heart syndrome* myntades redan 1978 och definierades som *an acute cardiac rhythm and/or conduction disturbance associated with heavy ethanol consumption in a person without other clinical evidence of heart disease and disappearing, without evident residual, with abstinence.*

Mekanismer inkluderar flera olika skador på hjärtat inklusive dilaterad kardiomyopati, vilka kan skada retledningssystemet och precipitera ett förmaksflimmer. Därtill har även en måttlig alkoholkonsumtion är direkt hjärtmuskeltoxicitet med förlängd atriell refraktärperiod. Ytterligare mekanismer inkluderar ökad överledningstid, ökad adrenerg aktivitet och dämpad vagal aktivitet. En intressant mekanism som förklarar varför vissa individer är känsligare är att de reagerar med ett större sympatikuspåslag när de dricker alkohol, beroende på att de har ett större antal betaadrenoreceptorer. Man kan också notera att risken för förmaksflimmer ökar vid sömnbrist, stress och kaliumbrist. Dessa är alla tillstånd som kan orsakas av alkohol.

Stroke

De flesta studier visar ett exponentiellt dos-respons förhållande mellan alkoholmängder och hemorragisk stroke, som innefattar både hjärnblödning och subaraknoidalblödning. Alkohol-användare som grupp har 14 procent högre risk för hemorragisk stroke jämfört med nyktra [23].

För ischemisk stroke, visar de flesta studier på en antydd "J-kurva", så att en regelbunden låg alkoholkonsumtion medför lägre risk jämfört med nykterhet, medan ökande konsumtion medför klart ökad risk. Den lägre risken vid låg regelbunden alkoholkonsumtion har ifrågasatts på samma grunder som för ischemisk hjärtsjukdom, bland annat saknas den lägre risken i vissa befolkningsgrupper och i studier med Mendelsk randomisering [11], därtill är kontrollgrupper heterogena. På senare år, när man även analyserat dryckesmönster, ser man att berusningsdrickande är särskilt riskabelt och ökar risken för både ischemisk och hemorragisk stroke. Detta är också ett dryckesmönster som ger såväl mer hypertoni som mer variabilitet i blodtryck.

Orsaker till de ökade strokeriskerna kan vara störning i hjärtrytm med trombosbildning, blodtrycksförhöjning och ateroscleros. Variabiliteten i blodtrycket med toppar anses utgöra en särskild risk [24].

Neuropsykiatrisk sjukdom

Depression och ångest

Det finns ett klart samband mellan alkoholkonsumtion och egentlig depression. Det finns tre möjliga förklaringar till sambandet: a) alkohol orsakar depression, b) depression leder till ökad konsumtion (självmedicinering), c) underliggande orsak, t.ex. genetisk, bidrar till bägge tillstånden. Man vet i dag att det första sambandet är vanligare och starkare än övriga [25]. Bland patienter som vårdas för alkoholberoende har cirka 30 procent även en depression. Klinisk depression är två till fyra gånger vanligare hos personer med högkonsumtion. Även utan klinisk depression så har regelbunden hög alkoholkonsumtion en dämpande effekt på energi och stämningsläge hos de flesta personer. Alkoholens påverkan på grundstämningen vänder dock ganska snabbt efter nykterhet eller kraftigt minskad konsumtion. Alkoholberoende och psykiatrisk samsjuklighet är allvarliga tillstånd, därför bör bägge tillstånden behandlas samtidigt [26]. Det förekommer tyvärr fortfarande att antidepressiv behandling förvägras patienter med förevändning att det inte går att göra en adekvat bedömning av depressionen innan patienten blir nykter.

Flera mekanismer bidrar. Viktigast är troligen att alkoholen huvudsakligen är en CNS-dämpande drog och att sömnkvalitet påverkas med minskad djupsömn. Alkoholens påverkan på metabolism, inklusive

folat, har föreslagits spela en roll. Därutöver kan alkoholen orsaka sociala problem som i sin tur orsakar depressiva symtom. Ibland finns en gemensam genetisk grund för beroende och depression.

Vid ångest har alkohol ofta en påtaglig akut ångestlösande effekt, till skillnad från situationen vid depression, där bara en allmänt bedövande och avtrubbade effekt inträder. Den ångestdämpande effekten är emellertid kortvarig (timmar). Därefter har alkoholen en ångestaktiverande effekt på grund av dess stimulering av stresssystemet. Aktiverad sympatikus och aktiverad HPA-axel medför en förhöjd nivå av stresshormonerna kortisol, adrenalin och noradrenalin.

Neuropsykiatrisk sjukdom

Depression och ångest

Det finns ett klart samband mellan alkoholkonsumtion och egentlig depression och tre möjliga förklaringar till sambandet: a) alkohol orsakar depression, b) depression leder till ökad konsumtion (självmedicinering), c) underliggande genetisk eller annan orsak bidrar till bägge tillstånden. Man vet i dag att det första sambandet är vanligare och starkare än övriga [25]. Bland patienter som vårdas för alkoholberoende har cirka 30 procent även en depression. Klinisk depression är två till fyra gånger vanligare hos personer med högkonsumtion. Alkoholens påverkan på grundstämningen vänder dock ganska snabbt efter nykterhet eller kraftigt minskad konsumtion. Alkoholberoende och psykiatrisk samsjuklighet är allvarliga tillstånd, därför bör bägge tillstånden behandlas samtidigt [26]. Det förekommer tyvärr fortfarande att antidepressiv behandling förvägras patienter med förvärdning att det inte gick att göra en adekvat bedömning av depressionen innan patienten blir nykter.

Flera mekanismer bidrar. Viktigast är troligen att alkoholen huvudsakligen är en CNS-dämpande drog och att sömnkvaliteten påverkas med minskad djupsömn. Alkoholens påverkan på metabolism, inklusive folat, har föreslagits spela en roll. Därutöver kan alkoholen orsaka sociala problem som i sin tur orsakar depressiva symtom. Ibland finns en gemensam genetisk grund för beroende och depression.

Vid ångestsymtom har alkohol ofta en påtaglig ångestlösande effekt, till skillnad från de depressiva symtomen, där bara en allmänt bedövande och avtrubbade effekt inträder. Den ångestdämpande effekten är emellertid kortvarig (timmar). Därefter har alkoholen en ångestaktiverande effekt på grund av dess stimulering av stresssystemen. Aktiverad sympatikus och aktiverad HPA-axel medför en förhöjd nivå av stresshormoner kortisol, adrenalin och noradrenalin.

Alzheimers demens och kognitiv nedsättning

Hög alkoholkonsumtion kan skada hjärnan genom att alkoholen är toxisk, alkoholens metaboliter är toxiska eller att alkoholkonsumtionen lett till vitaminbrister eller svårigheter att utnyttja vitamin. Strukturella skador är vanligen förlust av vit substans, atrofi i lillhjärnans vermis och skador på perifera nerver. Särskilt känsliga är astrocyter, oligodendrocyter och synapser. Atrofierna, neural inflammation mm leder i sin tur till nedsatt kognitiv funktion och ökad risk för demens [27]. Risken anses särskilt stor vid intensivkonsumtion med frekventa minnesluckor [28]. Det finns även studier som tvärt emot visat att måttlig alkoholkonsumtion kan ha skyddande effekt för demens. På samma sätt som vid hjärt- kärlsjukdom har detta dock ifrågasatts och evidensen emot är numera starka, bl.a. genom studier med mendelsk randomisering [29]. En trettioårig observationsstudie visar ett tydligt samband mellan alla nivåer av alkoholkonsumtion och kognitiv nedsättning. Personerna följdes också med magnetrontgen av hjärnan. Där sågs parallella CNS förändringar i form av hippocampusatrofi,

lägre densitet i grå substans och förlust av vit substans. Sambanden var större vid högre alkoholkonsumtion, men fanns redan vid konsumtion kring ett standardglas/dag [30].

Alkoholberoende och alkoholförgiftning

Det finns en nästan linjär relation mellan alkoholkonsumtionens storlek och antal beroendekriterier [31]. Relationen finns både vid regelbunden konsumtion och oregelbundet intensivkonsumtion. Det finns genetiska faktorer som starkt påverkar risken att utveckla beroende. Punktprevalensen i Sverige är ca 4,5 procent, svenska data för livstidsprevalensen saknas, men kan uppskattas ligga kring 15 procent då motsvarande siffror för USA var 3,8 procent respektive 12,5 procent [32].

I Sverige dog 91 personer av oavsiktlig alkoholförgiftning 2016, varav 21 kvinnor. Såväl dödlig som icke dödlig alkoholförgiftning underrapporteras stort, delvis på grund av stigmatisering vilket medför att andra samtidiga skador rapporteras i stället.

Neurologiskt

Epilepsi och kramper

Krampanfall vid alkoholabstinens är det mest kända, men har betydligt mindre effekt på folkhälsa än alkoholens roll i utveckling av epilepsi samt för ökad krampbenägenhet hos epileptiker [33]. För att utveckla epilepsi av alkohol krävs minst tio års högkonsumtion. Risken ökar med högre konsumtion, exempelvis är relativa risken drygt dubblad vid en konsumtion kring en flaska vin dagligen. En orsak är att kramptröskeln successivt sänks genom s.k. kindling effekt. Ändrad elektrolytbalans, hjärnatrofi och upprepade skador kan bidra. Därtill har alkohol kraftig interaktion med anti-epileptiska läkemedel.

Polyneuropati

Kronisk polyneuropati förekommer hos ca en procent av befolkningen, men framför allt i högre åldrar där förekomsten är cirka sju procent. Vanligaste orsaken är diabetes, därefter alkohol. Hos kroniska alkoholister har rapporterats förekomst på mellan 13 och 66 procent, och en relativ risk på 3,9. Polyneuropatin är axonal och leder till (smärtsam) känselstörning och svaghet i distala extremiteter. Autonom dysfunktion kan också förekomma. Orsaker anses vara direkt toxisk effekt av alkohol, bristande upptag av tiamin eller bristande metabolt utnyttjande av tiamin. Symptomatologin blir lite olika beroende på om alkoholorsak eller tiaminorsak dominerar. Alkoholen i sig skadar framför allt små fibrer, ledande till känselstörning och smärta. Tiaminbrist skadar huvudsakligen grövre fiber och motorfiberskada. Det finns även en akut neuropati som kan uppstå vid en uttalad tiaminbrist[34, 35].

Digestionsorgan

Lever

Alkohol kan, förutom levercancer, huvudsakligen orsaka tre leversjukdomar: fettlever, hepatit och cirros.

Fettlever är ett mycket vanligt fenomen som har samband med kroppsvikt, triglyceridnivå och alkohol. Fettlevern speglar en metabol obalans och är ett reversibelt tillstånd. Nittio procent av dem som dricker en flaska vin om dagen utvecklar fettlever. Transaminasstegringar är vanliga vid fettlever, men förändrade levnadsvanor (fysisk aktivitet, kost, alkohol) ger snabbt en normalisering. Alkoholorsakad fettlever är reversibelt, och kan gå regress på en till två månader. Alkoholhepatiten är däremot inte alltid reversibel och kan ibland progrediera trots abstinens.

Risken för levercirros ökar exponentiellt med ökad alkoholkonsumtion, men även måttlighetsdrickare (mindre än 25 gram per dag) har en lätt ökad risk för cirros, relativa riskökningen ligger i intervallet 1,6 och 3,0 jämfört med nyktra [36]. Å andra sidan är det bara cirka 20–30 procent av alla kroniska högkonsumenter som kan utveckla cirros, det tycks finnas en nödvändig genetisk faktor. Vid samma totala alkoholkonsumtion är det en större risk för cirros att dricka dagligen jämfört med att ha några alkoholfria dagar varje vecka [37]. Ungefär hälften av all cirros beror på alkohol, men underrapporteringen är mycket stor. Den starka relationen mellan levercirros och esofagusvaricer gör att även risken för esofagusvaricer faktiskt är något förhöjd också hos måttlighetsdrickare, liksom risken för levercancer.

Kvinnor har en betydligt högre risk för leversjukdom av alkohol. För att utveckla cirros räcker halva mängden alkohol, eller mindre, och under betydligt färre år. Även fettlever är vanligare hos kvinnor vid såväl högkonsumtion som övervikt.

Gallstensrisken är lägre hos alkoholkonsumenter än hos nyktra. Flera metaanalyser visar cirka 20 procents lägre risk [38].

Bukspottkörtel

Alkohol är den vanligaste orsaken till bukspottkörtelinflammation, både akut och kronisk form. Det finns en tydlig dos-responskurva med kraftigare lutning för kvinnor, men inget tröskelvärde. Måttlighetskonsumenter (mindre än 25 gram alkohol per dag) har beräknats ha en relativ risk på 1,3 jämfört med nyktra [39]. Det finns flera möjliga mekanismer. En är att alkohol ökar proteinhalten i pankreassaften, vilket kan medföra utfällningar och stas i gallgångar. Alkohol orsakar också spasm i Oddis sfinkter och därmed stas och reflux av digestiva enzym. En tredje mekanism är en kaskadreaktion där alkoholmetabolismens oxidation skapar etylfettsyrestrar. Tillsammans med acetaldehyd leder det till förhöjt intracellulär Ca^{2+} vilket triggar enzyminnehållande granulae att frisätta digestiva enzym intercellulärt, och därmed uppstår nekros [40]. Det finns flera studier som talar för att alkohol kan bidra till cancer i bukspottkörteln, men evidensen anses ännu inte tillräcklig för att säkerställa samband.

Tarmar

Tarmslemhinnan är ytterst känslig för alkohol, och skador kan ses i både magsäck och tunntarm efter enstaka alkoholintag. I tarmen ses erytem och mikroskopiska erosioner på villitoppen (toppen av tarmluddet) och avlossning från basalmembran, särskilt i duodenum och övre jejunum. Skadorna läker mycket snabbt efter enstaka intag, och vid regelbunden högkonsumtion sker en adaptation så att erosionerna blir mindre uttalade, men villi blir då kortare och resorption försämras.

Alkohol påverkar också blodflödet i tarmarna: det ökar i mukosan men inte i underliggande lager, vilket medför en mikrovaskulär stas och ett lätt ödem i tarmarna. Slemhinneskadan och ödemet leder till störd resorption och ofta en lätt diarré.

Tarmarna har ett aktivt immunsystem och detta påverkas åtminstone vid långvarig alkoholkonsumtion. Lymfocyter minskar kraftigt, men mononukleära makrofager ökar och mastceller utsöndrar mer histamin.

En konsekvens av ovanstående är ett ökat läckage av endotoxiner och bakteriellt DNA från tarm till vena portae, vilket bland annat har betydelse för utveckling av levercirros. En faktor som förstärker detta är en ökad bakteriell överväxt med fekalflora i jejunum [41].

Vid högkonsumtion under lång tid kan malabsorptionen bli betydande och är faktiskt huvudorsak till de allvarligaste alkoholkomplikationerna i form av Wernicke–Korsakoffs syndrom. Tiaminbristen beror nämligen till största del på försämrat upptag, även om bristfällig kost och försämrat metabolt utnyttjande bidrar. Orsak till malabsorptionen är både en minskad effektiv resorptionsyta och en minskad transport av näringsämnen på grund av ovanstående mekanismer.

Diabetes

Det finns åtskilliga epidemiologiska studier som visar att personer som har en låg eller måttlig alkoholkonsumtion har en minskad risk att utveckla typ 2-diabetes. Detta ses särskilt hos kvinnor med normal vikt eller lätt övervikt. Vid hög alkoholkonsumtion, särskilt vid berusningsdrickande ses däremot en ökad risk för typ 2-diabetes i samma befolkningsstudier [42]. Alkoholens skyddande effekt för typ 2-diabetes är emellertid ifrågasatt på samma grunder som alkoholens hjärtskyddande effekt (se ovan) [43].

Alkohol är kaloriskt och många alkoholdrycker innehåller dessutom kolhydrater, exempelvis öl. Detta är en faktor i beräkning av energibalans. Alkohol har påtagliga metabola effekter på glukosomsättningen. De akuta effekterna är att både glukoneogenesen och glykogeninlagringen minskar i levern. Detta efterföljs av en ökad insulinkänslighet varvid glykogenlager fylls på och blodsosockret sjunker. Berusningsdrickande kan orsaka hypoglykemi, vilket kan vara extra riskabelt vid diabetes. Denna risk är liten vid kostbehandlad och välreglerad typ 2-diabetes. Risken är däremot påtaglig vid berusningsdrickande hos person med läkemedelsbehandling, särskilt med sulfonylurea och metformin samt vid typ 1-diabetes. Alkohol leder till en ökad aptit, och därtill en förändrad matpreferens, så att fett och socker föredras. Kostförändringar som vanligen är negativa vid diabetes.

Infektion

Globalt har alkohol mycket stor betydelse för infektioner som tuberkulos, lunginflammation och hiv och aids. Dessa infektioner står för 13,5 procent av alkoholens dödlighet globalt sett. Sambanden är i dag, precis som i 1700-talets Europa, tydligast i socioekonomiskt svaga länder.

Pneumoni

Förutom samhällsförvärd lunginflammation är alkoholens betydelse för våra vanligaste infektioner dåligt studerad. Personer med alkoholdiagnos har åtta gånger större risk för pneumoni, men även konsumtion vid riskbruksgränser ger lätt förhöjd pneumonirisk (tolv procent i en metaanalys).

Berusningsdrickande ger ökad risk jämfört med att sprida konsumtionen på flera dagar. Det är både viral och bakteriell pneumoni som ökar. Förutom den påverkan på infektionsförsvaret som beskrivs nedan, så ökar alkohol pneumoniriskerna p.g.a. ökad bakteriell kolonisering i luftvägar, minskad cilieaktivitet och minskad hostreflex.

Hudinfektioner

Hudinfektioner, av både lättare och svårare art, har traditionellt förknippats med alkohol. Vinsår är en äldre beteckning för svårläkta djupa sår hos kroniska högkonsumenter. Svårläkta bensår är en vanlig och kostsam sjukdomsgrupp där alkohol försämrar läkningen på grund av minskad proteinhalt i sårvätska, sämre infektionsförsvaret och cirkulationspåverkan. Det finns goda data på ökad infektionsfrekvens postoperativt hos personer med en konsumtion överstigande två standardglas per dag. Nivån är en 73 procentig ökning av infektioner (sår, lungor, urin).

Mekanismer

Hur alkoholen påverkar immunförsvarets olika komponenter är välstuderat. Både mogna leukocyter och omogna celler i benmärg kan metabolisera alkohol, så att acetaldehyd och andra reaktiva metaboliter bildas. Dessa metaboliter kan förklara en del av alkoholens negativa effekt på immunsystemet. Men alkoholens DNA påverkan samt cellmembranpåverkan och därmed receptoraktivitet kan också vara en del av förklaringen. De flesta av de mekanismer som beskrivs översiktligt nedan är akuta effekter, det vill säga de inträffar vid varje alkoholintag. Effekten är dock exponentiell varför högkonsumtion är särskilt skadligt [44, 45]. Vid kronisk högkonsumtion kan dessutom en benmärgshämning uppstå.

Leukocytpåverkan

Makrofagerna ingår i det ospecifika immunförsvaret och är ett första linjens försvar. De finns stationerade i alla vävnader inklusive lungornas alveoler. De kan bilda långa utskott som fångar in främmande mikroorganismer för att sedan "äta upp" dem. Alkohol medför en försämring av flera funktioner: rörlighet, förmåga att fånga in antigen (adherera), förmåga till fagocytos, förmåga att bilda bakteriedödande oxidativa ämnen och förmåga att presentera antigen för lymfocyter (för att dessa sedan ska bilda antikroppar.)

Monocyter är rörliga förstadier till makrofager och förflyttar sig snabbt. Vid alkoholintag försämras mobilisering från benmärg och deras förmåga att bilda cytokiner. I immunsystemet är cytokiner centrala; de har framför allt en roll i kommunikationen mellan celler och orsakar aktivering och migrering av andra celler i immunförsvaret. Monocyter spelar också en roll i inflammation och läkning.

Granulocyter är cirkulerande leukocyter som också ingår i ospecifika immunförsvaret. De neutrofila granulocyterna bekämpar bland annat bakterier och svamp genom att fagocytera och avdöda. Vid infektion ökar såväl nybildningen i benmärg som mobilisering av till exempel neutrofila granulocyter. Både nybildning och mobilisering hämmas dock av alkohol så att antalet i blodet inte stiger på normalt sätt vid infektion. En orsak är att cytokiner inte stimulerar normalt.

T-celler är en typ av vita blodkroppar som utgör en del av den adaptiva delen av immunförsvaret, till skillnad från det ospecifika immunförsvaret. T-celler kan lära sig att känna igen specifika patogener genom att de har receptorer för det specifika antigenet. För att en T-cell ska känna igen ett antigen behöver den emellertid presenteras för antigenet av en antigenpresenterande cell, som kan vara en

makrofag, dendritcell eller B-cell. Det finns flera slags T-celler med olika funktion, till exempel mördar-T-celler och hjälpar-T-celler. Det är visat att T-cellerna fungerar sämre och att dendritcellerna inte presenterar antigen i huden vid kronisk alkoholexposition.

Andra faktorer som påverkar infektionsförsvaret

Cirkulerande antikroppar påverkas troligen inte av alkohol, men nybildning av dem kan påverkas. Regelbunden alkoholkonsumtion medför att bronkerna blir mer koloniserade av bakterier. Ciliaaktiviteten ökar visserligen av enstaka måttligt alkoholintag, men på sikt försämras den. I luftrören och i en del andra organ finns, förutom leukocyterna, även andra skyddande komponenter. Två av dessa är lysozym och laktoferritin, och dessa har visat sig minska vid alkoholkonsumtion. Slutligen kan nämnas rökningen som ofta samvarierar med alkohol och som har en synergistisk effekt, åtminstone på lunginflammation.

Hud

Psoriasis

Att olika faktorer förbättrar eller försämrar sjukdomen är välkänt, t.ex. förbättring under sommaren och av salta bad, men en försämring av stress, statiner eller alkohol. Det är enbart den vanligaste plackpsoriasis, särskilt med akral utbredning, som har säkra alkoholsamband. Denna utbredning är typisk även hos immunstörda patienter, vilket ger en ledtråd till genesen [46]. Om alkohol kan framkalla psoriasis har varit mer osäkert, men en studie som följde 82 869 kvinnor i fjorton år visade högre frekvens psoriasisdebut hos dem som drack mer. Relativa risken har faktiskt angetts vara så hög som 8 för manliga högkonsumenter av alkohol. Psoriasis är inte bara en hudsjukdom, utan en systemsjukdom, ofta med ledsymtom. Även risk för död är förhöjd hos patienter med psoriasis [47].

Man känner numera till ett flertal mekanismer, en del immunologiskt betingade. Alkohol hämmar immunsystemet på flera sätt, bland annat TNF-alfa-aktiviteten och aktiverade T-lymfocyter, vilket tros bidra till att det inflammatoriska inslaget förvärras och att småinfektioner får fäste.

Alkoholmetaboliter kan även direkt inducera keratinocytproliferation genom genaktivering av bland annat keratinocytillväxsfaktor och cyklin D1. Alkohol inducerar också proinflammatoriska cytokiner i huden. Slutligen kan alkohol diffundera ut genom huden och påverka keratinocyternas cellmembran på samma sätt som andra cellmembran, och därmed påverka hudbarriären [48].

Några övriga hudsjukdomar

Nummulärt eksem, rosacea, seborré, urtikaria, porphyria cutanea tarda, neurodermit och framför allt hudinfektioner är tillstånd som anses ha koppling till alkoholkonsumtion. Man har dock ifrågasatt om rosaceans stora röda näsa vid rinofyma har en stark alkoholkoppling.

Av hudinfektioner är det framför allt grupp A-streptokocker, korynebakterier och stafylokocker som är aktuella jämte dermatofyter och Candida. Den ökade risken för dessa infektioner tros bero på flera samverkande faktorer, delvis beskrivna under psoriasis. Man har dock särskilt betonat störd immunologisk reaktion som betydelsefull vid måttligare alkoholkonsumtion och malnutritionsfaktorer vid högkonsumtion. Malignt melanom och andra hudcancer beskrivs i canceravsnittet nedan.

Spider naevi, palmarerytem, caput medusae och gulsot kan nämnas för fullständighetens skull, då dessa kan vara relaterade till allvarigare alkoholkomplicationer [49].

Cancer

Alkoholkonsumtion kan orsaka cancer i flera organ. WHO-organet IARC (International Agency for Research on Cancer) anger säkerställda orsakssamband mellan alkoholkonsumtion och cancer i munhåla, svalg, struphuvud, matstrupe, lever, tjocktarm, ändtarm och kvinnobröst [50]. Det gemensamma för dessa cancerformer är att det finns såväl omfattande studier som specifika mekanismer som kan förklara cancerutvecklingen i just dessa organ. Alkoholens generella karcinogena mekanismer gör det sannolikt att även andra organ kan drabbas av cancer. Misstankar finns för cancer i lunga, magsäck, bukspottkörtel, äggstockar, hud och prostata, men forskningsläget bedöms ännu otillräckligt för att säkert fastslå samband.

Alkohol är, efter rökning, den näst största påverkbara riskfaktorn för cancer enligt de beräkningar WHO gör i Global burden of disease. Man har beräknat att alkohol orsakar 6,5 procent av all cancer (tio procent hos män, tre procent hos kvinnor) i Västeuropa [51]. I USA, där man dricker mindre än i Västeuropa, visar liknande beräkningar 5,6 procent av all cancer. Det är framför allt hög alkoholkonsumtion, över rekommenderade gränser, som är särskilt riskabel, även om det inte finns någon nedre riskfri gräns för konsumtionen. Råden från den EU-associerade Europeiska cancerkodexen 2014 lyder: *Begränsa ditt intag av alkohol, oavsett typ. För att förebygga cancer, undvik helst alkohol helt.* Högkonsumenter som slutar dricka har en fortsatt förhöjd cancerrisk många år. Först efter 10–20 år ses en normaliserad risk [50].

Mekanismer

Det finns ett flertal mer eller mindre bekräftade mekanismer bakom carcinogenesen [51, 52, 53]. Alkoholens metaboliter har störst betydelse. En del av mekanismerna har generell betydelse för cancerutveckling, andra betydelse bara för cancerutveckling i vissa organ eller under vissa omständigheter. Alkoholens främsta nedbrytningsprodukt acetaldehyd är en mutagen substans, genom att den kan binda till protein, RNA och DNA. Acetaldehyd kan orsaka punktmutationer och interfererar med replikation av DNA genom att DNA-strängarna i helixen som normalt är löst bundna med vätebindningar i stället binds hårt genom kovalent bindning. Resultatet blir att DNA blir förändrat eller inaktivt. Därtill stör acetaldehyden reparationen av DNA genom att hämma nybildningen och effekten av reparerande enzym.

Acetaldehyd bildas även av bakterier i munhåla och i tjocktarm då dessa använder alkohol som energikälla. Acetaldehydkoncentrationen är 10–20 gånger högre i mun och svalg än i andra vävnader på grund av den höga bakteriehalten. Därtill kan alkoholdrycker ibland innehålla acetaldehyd. Cancer i munhåla, svalg och matstrupe är också de cancerformer som allra mest associeras med alkohol. Hos rökare ändras dessutom munhållans bakterieflora från gramnegativ till grampositiv, vilket medför ännu högre acetaldehydkoncentration. Tjocktarmens bakterieflora kan också bryta ner slemhinnans alkohol till acetaldehyd, och kolonslemhinnan innehåller därför särskilt hög halt av acetaldehyd. Utöver att acetaldehyd påverkar DNA är den toxisk för tarmslemhinnan, och celldöden medför en kompensatorisk ökad epitelcelltillväxt. Denna sekundära hyperregeneration bidrar också till metaplasi och därmed ökad cancerrisk.

Asiater med genetiskt betingad långsammare nedbrytning av acetaldehyden löper en kraftigt ökad risk för cancer vid alkoholförtäring. Heterozygota (ALDH2*1/*2) har 10 procent av nedbrytningsförmågan kvar. Deras risk för cancer är 12 gånger högre än risken för dem som har snabb nedbrytning.

WHO har beräknat att vår genomsnittliga exponering för acetaldehyd från alkoholdrycker är 0,112 mg per kilo kroppsvikt per dag. Detta medför en livstids cancer risk på 7,6 per 10 000 individer, vilket vida överstiger acceptabla risknivåer för andra miljöfaktorer som brukar sättas till 1 per 10 000 till 1 per 100 000. Det är, som vanligt, betydligt lättare att acceptera risker vi själva (s)väljer.

Fria syreradikaler: En mindre del av alkoholen bryts ner av CYP2E1 och även då bildas acetaldehyd, men därtill bildas fria syreradikaler och andra reaktiva oxidativa substanser (ROS). Dessa medför en oxidativ stress på DNA, primärt genom att hydroxietyl bildas vilket leder till bildning av superoxid och väteperoxid och en lipidperoxidation, som medför stort DNA på grund av bindningar (addukter). CYP2E1 omvandlar även ett flertal kända prekarcinogener (till exempel nitrosamin, vinylklorid, aflatoxin) till slutliga karcinogener. Detta gäller även substanser i cigarett rök som aktiveras till karcinogener. Vid regelbunden alkoholförtäring ökar denna omvandling på grund av alkoholorsakad enzyminduktion, varför andra karcinogener får ökad potens.

Immunsystemet: Alkohol påverkar både det förvärvade och det medfödda immunsystemet. Detta beskrivs mer i avsnittet om infektioner. Alkohol hämmar NK-celler (*natural killers*), som är särskilt viktiga i försvaret mot tumörer. Antalet NK-celler minskar samtidigt som deras lytiska förmåga minskar, vilket sker direkt, även efter ett enstaka alkoholintag.

DNA-metylering: Alkoholintag leder genom flera mekanismer till en generellt minskad förmåga till metylering, vilken är avgörande för syntesen av bland annat DNA, RNA och fosfolipider. Bland mekanismer kan nämnas en hämmad nybildning av den främsta metyldonatorn adenosylmetionin, hämning av enzym nödvändiga för metylering, inklusive metyltransferas, samt brist på coenzymet folat. Metylerings kan ses som en epigenetisk faktor som avgör om DNA ska "sova" eller aktiveras. Slutresultatet av hypometyleringen blir således en hämning av genuttryck och därmed en högre frekvens av "felkodning" som leder till flera neoplastiska transformationer och dessutom en försämrad förmåga att reparera skadat DNA.

Näringsbrist: Vid högkonsumtion av alkohol skadas tunntarmsslemhinnan och resorptionen av många näringsämnen störs. Därtill förändras cellulär metabolism vilket leder till en ökad förbrukning av till exempel antioxidativa substanser, såsom glutation, alfatokoferol och vitaminerna B12, B6 och folat. Dessa har här en skyddande effekt mot cancerutveckling. Brist på selen och särskilt zink kan också bidra till cancerutveckling, och dessa brister är inte ovanliga hos högkonsumenter.

Etanoleffekter: Alkohol är ett lösningsmedel, och det påverkar alla cellmembran. Karcinogena ämnen kan därigenom lättare penetrera in i celler och utöva sin verkan på cellkärnan. Alkohol och tobaksrök är ett typexempel på synergistiska karcinogener, och alkoholen som lösningsmedel tros vara en av mekanismerna i detta. Risken för cancer i mun, luftstrupe och matstrupe är 35 gånger större om man både dricker och röker, än hos en nykter icke-rökare.

Järnackumulering: Alkoholöverkonsumtion leder till att järn ansamlas i hepatocyter och Kupfferceller. Järn är en prooxidant som reagerar med väteperoxid och bildar kraftigt reaktiva hydroxylradikaler.

Andra substanser i alkoholdrycker: Alkoholhaltiga drycker innehåller ibland ämnen som i sig eller tillsammans med alkohol kan öka cancerrisken. Exempel är nitrosamin i öl, polyaromatiska kolväten i whisky och diverse tillsatser. Även acetaldehyd och etylkarbammat är ämnen som bildas vid jäsning och kan ingå i alkoholdrycker. Det är dock alkoholen i sig som är den absolut största riskfaktorn.

Några särskilt känsliga organ

Munhåla, svalg, struphuvud och matstrupe: I munhåla, svalg och struphuvud finns det starkaste sambandet mellan alkohol och cancer. Hos män har alkohol beräknats vara orsak i 44 procent av fallen och hos kvinnor i 25 procent. Det är framför allt skivepitelcancer som uppstår här. Detta samband noterades redan på 1950-talet, och på 1970-talet rapporterades synergism med tobaksrökning. Risken ökar linjärt med en ganska klar dos-responskurva.

Också i matstrupe finns ett starkt och säkert samband mellan alkoholförtäring och skivepitelcancer, men inte adenocarcinom. Däremot har man ännu inte helt kunnat säkerställa samband mellan alkohol och cancer i magsäck. Det har gjorts flera studier där man sett samband, men statistiken är svag då det finns fler störfaktorer, framför allt påverkas risken för magsäckscancer av kostmönster.

Lever: Hepatocellulärt karcinom orsakas av alkohol till 33 procent hos män och 18 procent hos kvinnor. Även här finns dos-responsrelation. Hos högkonsumerter finns det ofta en progression från fettlever över leverinflammation till levercirros. Ju längre man kommer i denna patologiska utveckling, desto större är cancerrisken. Har man utvecklat levercirros är risken för levercancer cirka fem procent. Rökning, hepatit B och särskilt hepatit C verkar synergistiskt och ökar risken för levercancer.

Det är flera faktorer som bidrar till levercancer. Acetaldehyd och cytokrom P450-mekanismer är viktiga. Dessutom har retinolsyra stor betydelse. Det är en oxiderad form av vitamin A som har hormonlika egenskaper. Den styr celltillväxt, differentiering och även apoptos. Vid högkonsumtion av alkohol försämras resorption av vitamin A, levernedbrytningen ökar och det sker en ökad mobilisering från lever till andra organ, varför bristen på vitamin A och retinolsyra blir särskilt uttalad i levern. Detta anses vara en av de viktigaste faktorerna för levercancer. Störd järnmetabolism och alkoholorsakat toxinläckage över tarmslemhinna är ytterligare faktorer.

Tjocktarm och ändtarm: Benigna adenom och maligna adenokarcinom anses nu ha säkerställda orsakssamband med alkohol. Man har beräknat alkoholorsak till sjutton procent för män och fyra procent för kvinnor. Folatbrist är en delorsak, och så även den ökade acetaldehydförekomsten på grund av tarmbakterierna. Det har varit svårt att till slut fastställa ett orsakssamband, då störfaktorer i form av bristande kosthållning är vanliga hos kroniska högkonsumerter.

Bröst: Ungefär fyra procent av all bröstcancer hos kvinnor orsakas av alkohol. Varje extra 10 gram alkohol (knappt ett standardglas) ökar relativa risken med sju procent. Risken är densamma pre- och postmenopausalt. Eftersom bröstcancer är så vanligt är det faktiskt den vanligaste alkoholorsakade cancer hos kvinnor. För bröstcancer har man ännu inte kunnat konstatera att tobaksrökning har en potentierande effekt på cancerrisk.

Mekanismerna för bröstcancer är flera. Acetaldehyd bildas genom alkoholnedbrytning lokalt i bröstvävnad, och en effekt i bröstkörtlar är att tumörsuppressorgener nedregleras. Därtill finns en särskild östrogeneffekt i bröstet. Visserligen kan regelbunden alkoholförtäring medföra en sänkning i kvinnors östrogennivå, men i stället ökar bröstkörtelns östrogenreceptorer sin känslighet. Slutresultatet blir en ökad östrogeneffekt på bröstkörtelvävnaden. Alkoholkonsumtion ökar också bröstvävnadens densitet, vilket är associerat med högre cancerrisk. Slutligen tros IGF (*insulin-like growth factor*, insulinliknande tillväxtfaktor) från levern bidra. Det är också visat att risken för bröstcancerrecidiv ökar hos kvinnor som dricker alkohol [54].

Skador och olyckor

En av de främsta hälsoeffekterna av alkohol är skador och olyckor, och rörelseorganen är det som oftast drabbas. Fallolyckor, trafikolyckor, drunkningsolyckor och olyckor som involverar maskiner toppar statistiken. Orsaken är nedsatta kognitiva förmågor såsom reaktionsförmåga uppmärksamhet och riskbedömning samt nedsatt motorisk koordination.

Skaderisken ökar exponentiellt med ökad koncentration blodalkohol. Men även vid låga promilletal är olycksfallsrisken lätt förhöjd, och då detta är så vanligt får det stor betydelse för det totala antalet trauman [55]. Även "dagen efter" finns en klart förhöjd olycksfallsrisk. Rättsmedicinalverket ser i sin statistik att risken för att råka ut för en skada är 25 gånger större vid en promille än vid nykterhet. Vid 1,5 promille är risken 80 gånger större. Alkoholens inverkan på självmord är snarare en funktion av kronisk högkonsumtion, även om den akuta konsumtionen påverkar omdömet [56].

Mellan 30 och 50 procent av alla traumafall på akutmottagningar har nyligen druckit alkohol enligt olika studier. På en schweizisk akutmottagning befanns att de som bara druckit ett eller två glas alkohol ändå stod för 50 procent av trafikolyckorna, 44 procent av fallolyckor och 24 procent av skador från våld. Vad gäller olyckor med dödlig utgång svarar alkohol för ungefär 30 procent enligt internationella studier [57]. I Sverige dör cirka 70 personer årligen i alkoholrelaterade trafikolyckor, det är ungefär 25 procent av dödsolyckorna. Varje ökning av blodalkohol med 0,2 promille fördubblar risken för dödsolyckor i trafiken, men riskökningen är betydligt större hos yngre män på grund av mer uttalat riskbeteende.

Fosterskador

För gravida kvinnor kan även en måttlig alkoholkonsumtion ge en ökad risk för missfall eller fosterskador. Det finns ingen säker lägsta nivå, även om det är svårt att bevisa att enstaka glas har betydelse. De allra flesta kvinnor avstår också alkohol för säkerhets skull under graviditeten. Den första trimestern, särskilt embryonalperioden, är en mer känslig period. Mer än hälften upptäcker sin graviditet först efter sjätte graviditetsveckan och fortsätter dricka alkohol fram till dess. Det är dock en grannläga uppgift att förmedla information om de ökade riskerna utan att skuldbelägga de kvinnor som druckit alkohol under graviditeten. Ingen kvinna vill skada sitt barn.

Fetalt alkoholsyndrom (FAS) kännetecknas av prenatal och postnatal tillväxthämning, karakteristisk ansiktsform samt centralnervös dysfunktion, vilka ofta leder till skolsvårigheter, psykisk ohälsa och

missbruksproblem. Man beräknar att minst två promille av alla barn är drabbade av FAS, oftast odiagnostiserat.

Fetal alcohol spectrum disorder (FASD) är en paraplyterm för alla typer av skador på grund av prenatal alkoholexponering. FASD innefattar allt från neuropsykologiska och kognitiva och störningar till fullständig FAS. Beräkningar säger att mellan två och fem procent av alla svenska barn är drabbade. Djurmodeller har visat att även låga konsumtionsnivåer kan leda till dysfunktioner [58].

Funktionsnedsättningar och konsekvenser vid FASD är framför allt neuropsykologiska. Redan snart efter födseln finns en sämre förmåga att utestänga upprepade sinnesintryck (habituering) samt stort sömn-vakenhets mönster. Vid ett halvt års ålder ses långsammare reaktionstid. Vid sju och ett halvt års ålder ses påverkan både på kognition (minne och problemlösningsförmåga), beteende och uppmärksamhet. Vid 11–14 års ålder ses rastlöshet, svårigheter med impuls kontroll och inlärningssvårigheter, påminnande om adhd.

Exempel på vanligt förekommande funktionsnedsättningar vid FASD (efter Rangmar & Fahlke) [59].

<i>Nedsatt adaptiv förmåga</i>	<i>Svårt att räkna</i>
<i>Försämrat omdöme</i>	<i>Bristande uthållighet</i>
<i>Hyperaktivitet</i>	<i>Svårighet att följa instruktioner</i>
<i>Svårt kontrollera aggressivitet</i>	<i>Svårt bearbeta information</i>
<i>Nedsatt impuls kontroll</i>	<i>Minnessvårigheter</i>
<i>Koncentrationssvårigheter</i>	<i>Inlärningssvårigheter</i>
<i>Nedsatt kognitiv funktion</i>	<i>Uppmärksamhetsstörning</i>
<i>Nedsatta exekutiva funktioner</i>	<i>Språkliga svårigheter</i>

Ovanstående funktionsnedsättningar får ofta sekundära psykiska och sociala konsekvenser, exempelvis depression, ångest, missbruk, avbruten skolgång, kriminalitet och missbruksproblem.

Man har kunnat konstatera att sådana effekter kvarstår upp i vuxen ålder, till över trettio års ålder. Detta visades bland annat i en uppföljning av "starkölsförsöket" 1967–1968 i Göteborgs och Bohus län samt Värmlands län. Då såldes starköl utan begränsning i livsmedelsaffärer. Försäljningen, i huvudsak till ungdom, ökade tiofalt. Fylleriförseelser och oplanerade graviditeter hos personer under 21 år ökade kraftigt. Försöket avbröts därför i förtid. De cirka 3 500 barn som var foster under försökstiden har följts till 32 års ålder. De har i genomsnitt betydligt lägre arbetsinkomster, löner, utbildning, kognitiva och icke-kognitiva förmågor i jämförelse med barn födda i övriga delar av landet, men även i jämförelse med barn födda i försökslänen men som inte exponerades. Effekter på inkomster återfinns i större delen av inkomstfördelningen, men är särskilt markanta under medianen, och är större bland pojkar än flickor. Man har inte kunnat konstatera några negativa effekter på barnen till dem som exponerades som foster, så kallade transgenerationella effekter [60].

Liksom för många andra tillstånd tycks det vara berusningsdrickandet (att få en högre promille) som är mest skadligt. En central mekanism för hjärnskadan är att alkohol initierar apoptos (celldöd) i olika cellinjer. Apoptos sker normalt under fosterutvecklingen, då hjärnan och resten av kroppen inte bara växer, utan byggs om hela tiden. Alkoholen initierar och tidigarelägger en apoptos, fastän nybyggnationen inte är förberedd.

Fostrets känslighet för alkoholen är mycket olika. Det är inte helt klart varför vissa foster är mycket känsliga och andra okänsliga, även för stora mängder alkohol. Polymorfism i en av generna som kodar för enzymet alkoholdehydrogenas har visat sig vara en faktor, men i stort sett är orsaken till variation i känslighet okänd.

1. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol Metabolism Part I: Mechanisms of Action, NIAAA Journal. 2006;29(4).
2. Wåhlin S. Alkohol – en fråga för oss i vården, 2a upplagan. Studentlitteratur. Lund. 2015.
3. Nordén Å. (red.). Alkohol som sjukdomsorsak. 1. rev. uppl. Lund: Tika läkemedel; 1995–1996:224-231.
4. Narahashi T, Kuriyama K, Illes K, et al. Neuroreceptors and Ion Channels as Targets of Alcohol. Alcohol Clin Exp Res. 2001;25(5):182S–188S.
5. Boschloo L, Vogelzangs N, Licht CM, et al. Heavy alcohol use, rather than alcohol dependence, is associated with dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the autonomic nervous system. Drug Alcohol Depend. 2011;116(1-3):170-6.
6. Spaak J, Tomlinson G, McGowan CL, et al. Dose-related effects of red wine and alcohol on heart rate variability. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010; 298:H2226–H2231.
7. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol Metabolism Part II: A Key to Unlocking Alcohol's Effects. NIAAA journal. 2007;30(1).
8. McKee M, Britton A. The positive relationship between alcohol and heart disease in Eastern Europe: potential physiological mechanisms. J R SocMed 1998; 91: 402–7.
9. Knott , Coombs N, Stamatakis E. All cause mortality and the case for age specific alcohol consumption guidelines: pooled analyses of up to 10 population based cohorts. BMJ 2015;350:h384.
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case–control study. Lancet 2004;364: 937–52.
11. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. BMJ 2014; 349: g4164.
12. Daube M. Editorial: Alcohol's evaporating health benefits. BMJ 2015;350:h407.
13. McFadden CB, et al. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. Am J Hypertens. 2005;18:276-286.
14. Piano M, Mazzuca A, Kang M, Phillips SA. Cardiovascular consequences of Binge drinking: an integrative review with implication for advocacy, policy and research. Alcohol Clin Exp Res. 2017;41(3):487-496.
15. Piano M. Alcohol's effect on the cardiovascular system. NIAAA Alcohol research 2017;38(2):219-241.

16. Beilin LJ, Puddey IB. Alcohol and hypertension An update. *Hypertension* 2006;47:1035-1038.
17. Briasoulis A, Agarwal V, Messerli FH. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2012;14(11):792-798.
18. Kawano Y. Physio-pathological effects of alcohol on the cardiovascular system: its role in hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension Research*. 2010;33:181-191.
19. Husain K et al. Alcohol-induced hypertension: Mechanism and prevention. *World J Cardiol*. 2014;6(5):245-252.
20. Xin X, He J, Frontini MG, et al. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2001;38(5):1112–1117.
21. Djousse L, Levy D, Benjamin EJ, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiology*. 2004;3(6):710-3.
22. Larsson SC, Draca N, Volk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):281–289.
23. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671.
24. Hillbom M, Saloheimo P, Juvela S. Alcohol Consumption, Blood Pressure, and the Risk of Stroke. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13:208–213.
25. Boden J M, Fergusson D M. Alcohol and depression. *Addiction*. 2011;106:906–14.
26. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård och stöd vid missbruk och beroende. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015.
27. de la Monte S, Kril J. Human alcohol-related neuropathy. *Acta Neuropathol*. 2014;127(1):71-90.
28. Nordström P, Nordström A, Eriksson M, et al. Risk factors in late adolescence for young-onset dementia in men. *JAMA Intern Med*. 2013;(173)17:1612-1618.
29. Kumari M, Holmes M V, Dale C E, et al. Alcohol consumption and cognitive performance: a Mendelian randomization study. *Addiction* 2014;109: 1462–71.
30. Welch AK. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ* 2017;357:j2353.
31. Rehm J, Anderson P, Gual A, Kraus et al. The tangible common denominator of substance use disorders: a reply to commentaries to Rehm et al. *Alcohol Alcohol*. 2014; 49: 118–22.
32. Dawson D, Grant B, Stinson F, et al. Recovery from DSM-IV alcohol dependence: United States, 2001–2002. *Addiction*. 2005;100:281-92.
33. Samokhvalov A V, Farid A K, Selby P, Rehm J. Alcohol-related seizure disorders. In: Reuber M, Schachter S C, editors. *Borderland of Epilepsy Revisited*. New York, NY: Oxford University Press; 2012, pp. 144–54.
34. Hanewickel R, et.al. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol*. 2016;31:5-20.
35. Koike H, Sobue G. Alcoholic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2006;19(5):481–486.
36. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis - a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* 2010;29: 437–45.

37. Marugame T, Yamamoto S, Yoshimi I, et al. Patterns of alcohol drinking and all-cause mortality: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Am J Epidemiol* 2007;165:1039–46.
38. Leitzmann MF, Giovannucci EL, Stampfer MJ, et al. Prospective study of alcohol consumption patterns in relation to symptomatic gallstone disease in men. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999; 23: 835–841.
39. Sankaran S J, Xiao A Y, Wu LM, Windsor J A, et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015; 49:1490–500.
40. Braganza J, Lee S., McCloy R, McMahon M. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2011; 377:1184–97.
41. Rajendram R, Preedy VR. Effect of Alcohol Consumption on the Gut. *Dig Dis* 2005;23:214–221.
42. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose–response metaanalysis of more than 1.9 million individuals from 38 observational studies. *Diabetes Care*. 2015;38:1804–12.
43. Rehm J, Irving H, Ye Y, et al. Are lifetime abstainers the best control group in alcohol epidemiology? On the stability and validity of reported lifetime abstention. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 866–71.
44. Zahsa A, Cook RT, Waldschmidt TJ, et al. Alcohol and inflammation and infection: clinical and experimental systems-summary of the 2010 Alcohol and Immunology Research Interest Group Meeting. *Alcohol*. 2012;46: 147-153.
45. Szabo G, Mandrekar P. A Recent Perspective on Alcohol, Immunity, and Host Defense. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33(2):220–232.
46. Qureshi AA, Dominguez PL, Choi HK, Han J, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident psoriasis in US women: a prospective study. *Arch Dermatol*. 2010;146(12):1364–1369.
47. Parisi R, Webb RT, Carr MJ, et al. Alcohol-related mortality in patients with psoriasis: A population-based cohort study. *JAMA Dermatol*. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.3225.
48. Farkas A, Kemény L. Psoriasis and alcohol: is cutaneous ethanol one of the missing links? *Br J Dermatol*. 2010;162:711-716.
49. Smith KE, Fenske NA. Cutaneous manifestations of alcohol abuse. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:1-18.
50. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Alcohol consumption and ethyl carbamate. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010.
51. Schütze M, Boeing H, Pischon T, Rehm J, Kehoe T, Gmel G, et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ*. 2011;342:d1584.
52. Purohit V, Khalsa J, Serrano J. Mechanisms of alcohol-associated cancers: introduction and summary of the symposium. *Alcohol*. 2005;35(3):155–160.
53. Varela-Rey M, Woodhoo A, Martinez-Chantar ML, et al. Alcohol, DNA methylation and cancer. *Alcohol Res*. 2013;35(1):25–35.

54. Holm M, Olsen A, Christensen J, et al. Pre-diagnostic alcohol consumption and breast cancer recurrence and mortality: Results from a prospective cohort with a wide range of variety in alcohol intake. *Int J Cancer*. 2012; May 24.
55. Cherpitel C, Ye Y, Bond J, et al. Alcohol attributable fraction for injury morbidity from the dose–response relationship of acute alcohol consumption: emergency department data from 18 countries. *Addiction*. 2015; 10:1724–32.
56. Darvishi N, Farhadi M, Haghtalab T, Poorolajal J. Alcohol related risk of suicidal ideation, suicide attempt, and completed suicide: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0126870.
57. Kuendig H, Hasselberg M, Gmel G. Acute and usual drinking among emergency trauma patients: a study on alcohol consumption and injury patterns. *Injury Prevention* 2009;15:270–274.
58. Hamilton D A, Barto D, Rodriguez C I, et al. Effects of moderate prenatal alcohol exposure and age on social behavior, spatial response perseveration errors and motor behavior. *Behav Brain Res*. 2014;269:44–.
59. Rangmar J, Fahlke C. Fetal alcohol spectrum disorders. Psykosociala konsekvenser av och preventiva aspekter på alkoholrelaterade fosterskador. Nationellt kunskapscentrum anhöriga (Nka) 2013:4.
60. Nilsson JP. Starkölsförsöket: från fosterstadiet till vuxen ålder. *SNA analys*. 2014;21.