

# Alkoholism hos män och kvinnor

## - biologiska skillnader?

**Bo Söderpalm**

Det föreligger reella könsskillnader avseende prevalenstal för alkoholism, alkoholismens ärftlighetsgång, samsjuklighet med annan psykiatrisk sjukdom, samt alkoholens farmakokinetik. Mycket talar för att det finns reella könsskillnader även vad gäller känsligheten för alkoholens toxiska effekter, även om en del av dessa skillnader skulle kunna förklaras av de farmakokinetiska skillnaderna (dvs kvinnan utsätts helt enkelt för högre koncentrationer av de toxiska ämnena). Könsskillnader avseende alkoholens farmakodynamiska effekter är inte lika välbelagda men har å andra sidan inte studerats i lika hög grad. Däremot finns det en tydlig teoretisk grund, sammanhängande med alkoholens verkningsmekanism, som gör det troligt att sådana farmakodynamiska skillnader finns.

Bo Söderpalm är universitetslektor vid Institutionen för klinisk neurovetenskap, sektionen för psykiatri, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet. Hans forskning är inriktad mot beroende och beroenderelaterade sjukdomar. Bo Söderpalm, Blå stråket 17B, 2 tr, SU/Sahlgrenska, 413 45 Göteborg

Livstidsprevalensen för alkoholism har beräknats till 10-15% för män och 3-6% för kvinnor. Det har spekulerats i att denna prevalensskillnad skulle försvinna i takt med att kvinnorna anammar den manliga dryckeskulturen - den sk konvergensteorin. Även om prevalensen hos kvinnor mycket riktigt ökade under 1900-talets senare hälft, visar senare års forskning att ökningen avtagit och att de prevalenssiffror vi har idag tycks vara relativt stabila, dvs att det är ca dubbelt så vanligt med alkoholism hos män som hos kvinnor.

Att psykiatriska diagnoser har olika prevalenstal hos män och kvinnor är inget

ovanligt. Det är t ex välkänt att kvinnor är 2-4 gånger mer benägna att utveckla depressioner och vissa ångesttillstånd än män. Osakerna till dessa skillnader är okända men det har många gånger föreslagits att det skulle kunna finnas biologiska skillnader som påverkar sårbarheten. Komplicerande i sammanhanget är att många patienter har mer än en diagnos samtidigt. En sådan samsjuklighet mellan alkoholism och annan psykiatrisk sjukdom är vanligare hos kvinnor (ca 60%) än hos män (ca 40%), som egentligen inte har någon ökad prevalens av psykiatrisk sjukdom jämfört med den icke-alkoholiserade befolkningen. Det har

föreslagits att kvinnors alkoholmissbruk oftare är ett uttryck för självmedicinering mot depressions- och ångestsjukdomar (ca 70% av fallen), medan bara ca 20% av manligt alkoholmissbruk skulle vara sekundärt till annan psykisk störning.

Vad gäller alkoholen och alkoholism vet vi att det finns biologiska skillnader mellan män och kvinnor dels vad gäller alkoholens farmakokinetik, dvs hur kroppen hanterar och fördelar molekylerna, dels i hur kroppen påverkas ur toxicitetssynpunkt, men även vad gäller ärftlighetsgången för alkoholism.

### **Farmakokinetiska skillnader mellan män och kvinnor**

Alkohol är en både vatten- och fettlöslig molekyl, men den är mer vatten- än fettlöslig. Alkoholens distributionsvolym efter intag motsvarar därför huvudsakligen kroppens totala vattenvolym. För män är denna ca 70% av kroppsvikten medan den för kvinnor är ca 60%. Dessutom är ju män oftare tyngre än kvinnor. Sammantaget innebär redan dessa omständigheter att blodalkoholkoncentrationen hos kvinnor kommer att bli högre än hos män om samma absoluta mängder alkohol konsumeras. Eller, annorlunda uttryckt, om en 90 kilos (ca 63 liter vatten) normalbygd man och en 60 kilos (ca 36 liter vatten) normalbygd kvinna delar på en flaska vin kommer, om man enbart tar hänsyn till ovanstående, alkoholkoncentrationen hos de båda att bli ungefär densamma om mannen dricker ca 2/3 av flaskan och kvinnan ca 1/3.

Även om inte alla studier är överens talar mycket för att det dessutom föreligger skillnader mellan män och kvinnor vad gäller etanolens metabolism. Alkoholen bryts ner av två enzymer, alkoholdehydrogenas och aldehyddehydrogenas, vilka förekommer i många olika varianter (isoenzymer) såväl

i levern som i mag- och tarmslemhinnan. I farmakokinetiska försök där man givit en bestämd dos alkohol uttryckt i g/kg kroppsvikt både intravenöst och per oralt fann man en ca 7%-ig skillnad i blodalkoholkoncentration efter den intravenösa dosen, vilket ungefär motsvarar den vattenvolymskillnad som föreligger (se ovan). Intressant nog fann man emellertid att männen hade 47% lägre alkoholkoncentration än kvinnorna efter per oral tillförsel av relativt starka alkohollösningar (10 eller 40%), men inte efter en svagare (5 %), trots att man alltså gav samma dos uttryckt i g/kg kroppsvikt (Baraona et al., 2001). Denna skillnad beror sannolikt på att ett av alkoholdehydrogenasets isoenzymer i kvinnans magslemhinna har en betydligt lägre aktivitet än mannens d:o. Detta innebär att kvinnor har en väsentligt lägre första passage metabolism än män, åtminstone för starkare alkohollösningar. Däremot är den oxidering som sker i levern något snabbare (ca 10%) hos kvinnor än hos män. Detta skulle kunna medföra en högre exposition för den toxiska metaboliten acetaldehyd.

Sammantaget innebär ovanstående att en alkoholiserad kvinna, även om hon i absoluta tal oftast dricker mindre kvantiteter än en alkoholiserad man, kan komma att utsättas för minst lika höga eller högre alkohol- och acetaldehydkoncentrationer. Eftersom de organotoxiska effekterna av alkohol har kopplats till såväl alkoholen i sig som till metaboliten acetaldehyd är det således tänkbart att de högre koncentrationerna av dessa båda molekyler förklarar varför kvinnorna, trots att de i regel börjar dricka excessivt senare i livet än män, ofta utvecklar kroppsliga konsekvenser tidigare än männen.

I detta sammanhang utgör tobaksrökning en intressant analogi. En kvinnlig rökare röker oftast ett färre antal cigaretter än en manlig, men eftersom en kvinnas lungor är

betydligt mindre än en mans kan expositionen för de cancerframkallande ämnena, uttryckt per gram lungvävnad, ändå mycket väl bli större. Detta skulle kunna förklara intrycket av att kvinnor är mer benägna att utveckla lungcancer än män, även om andra könsskillnader, t ex biokemiska, också kan vara involverade (Payne, 2001, Stabile och Siegfried, 2003).

## **Alkoholtoxiska effekter och könsskillnader**

Som nämnts ovan förefaller alltså kvinnor mer benägna än män att utveckla organotoxiska komplikationer till sitt alkoholmissbruk (e.g. Brienza och Stein, 2002). Man har t ex funnit att prevalensen alkoholcardiomyopati är lika stor bland manliga och kvinnliga alkoholister, trots att kvinnorna rapporterade en signifikant lägre dygnsdos av alkohol, en kortare karriär som alkoholister och en lägre livstidsdos av alkohol (Fernandez-Sola et al., 1997). Huruvida denna ökade benägenhet är relaterad till att kvinnorna, pga farmakokinetiska effekter, de facto utsatts för högre koncentrationer av alkohol och/eller acetaldehyd, och/eller om förklaringen står att finna i könsbundna skillnader i känsligheten till dessa ämnen, som vissa men inte andra experimentella studier antyder (Duan et al., 2003; Kennedy et al., 2002), är svårt att fastställa (Fernandez-Sola och Nicolas-Arfelis, 2002).

Ett liknande förhållande gäller för alkoholinducerad leversjukdom, där studier visat att kvinnliga alkoholister utvecklar lika mycket eller mer leverskada trots att de druckit väsentligt mindre alkohol än män (Loft et al., 1987). I denna studie såg man att skillnaden reducerades om man korrigerade intaget med hänsyn till distributionsvolym. Dock finns det data som talar för att kvinnor kan

vara mer känsliga för en alkoholinducerad leverskada även pga könsbundna skillnader i första passage effekt (se ovan), och pga skillnader i de biokemiska processer som är inblandade i att förmedla alkoholens levertoxicitet (Thurman 1998, Lieber 1994).

Även vad gäller alkoholinducerade hjärnskador finns det könsskillnader. I en magnetkamerastudie fann man att skillnaderna mellan alkoholiserade och icke-alkoholiserade kvinnor vad gäller gråsubstans-, vitsubstans- och ventrikel- och hjärnfårevolym var betydligt mer uttalade än mellan alkoholiserade och icke-alkoholiserade män (Hommer et al., 2001). Dessutom såg man att hjärnsubstansförlusten, och den medföljande reciproka ökningen av liquorrummens volym, uppträdde i betydligt lägre åldrar, dvs efter kortare alkoholexpositionstid, hos kvinnorna. Med andra ord - alkoholiserade kvinnor har proportionellt sett mindre hjärnor efter färre år av alkoholöverkonsumtion än alkoholiserade män.

## **Ärftlighet och könsskillnader**

De världsberömda svensk-amerikanska adoptionsstudierna av Mikael Bohman och medarbetare har visat intressanta skillnader mellan könen vad gäller ärftlighet (Bohman et al., 1981, Cloninger et al., 1981). I dessa studier delade man in materialet efter hur alkoholismen yttrade sig hos den biologiska fadern. Antingen hade denne en sk typ I alkoholism, dvs en alkoholism som debuterade efter 25 års ålder, med en ganska långsam, lugn utveckling och en initialt bibehållen social position, eller så hade fadern en typ II alkoholism med en debut före 25 års ålder, en snabb, våldsam utveckling med utagerande och ofta kriminellt beteende. Det visade sig då att typ II alkoholismen alls inte tycktes förekomma bland kvinnor ("male-

limited" alkoholism), hos vilka den ärftliga belastningen i stället manifesterade sig som somatisering, utåtagerande och ångest. Typ I alkoholismen fann man däremot även hos kvinnor, men hos dem, till skillnad från hos männen, tycktes risken att utveckla denna form av alkoholism inte vara beroende av uppväxtmiljön (i alkoholhänseende). Det vill säga hos kvinnor blev genomslaget av sjukdomen lika stort oavsett uppväxtmiljön, medan, om uppväxtmiljön var gynnsam, risken att utveckla sjukdomen hos män med ärftlig belastning för typ I alkoholism inte var större än för någon annan. Om en man med en sådan ärftlig belastning däremot växte upp i en dålig alkohilmiljö var risken stor att han drabbades av sjukdomen ("milieu-limited" alkoholism).

## **Alkoholens farmakodynamik och könsskillnader**

Alkoholen ger upphov till en rad dosberoende farmakodynamiska effekter, t ex upprymdhet, avhämning, ångestdämpning, sedation och ostadighet. Även vad gäller i vad mån dessa effekter induceras av alkohol har såväl kliniska som djurexperimentella rapporter om könsskillnader publicerats, liksom vad gäller de bakomliggande mekanismerna. Exempelvis förefaller den stressreducerande effekten av alkohol att vara mer uttalad hos icke-alkoholiserade kvinnor än hos de män, och, intressant nog, den var särskilt stor hos kvinnor med alkoholism eller ångestsjukdom i släkten (Sinha et al., 1998). Intressant i detta sammanhang är att man i djurstudier har funnit en större etanolinducerad aktivering av HPA-axeln hos hon- än hos hanråttor, och att denna reaktivitetsskillnad kan tillskrivas skillnader i könshormons-koncentrationer (Ogilvie och Rivier, 1997).

Könsskillnader i halter av steroidhormoner och deras metaboliter är något som potentiellt kan ha stor betydelse för hur alkoholen påverkar en rad funktioner. Skälet till detta är att alkoholen har en speciell benägenhet att i rusrelevanta koncentrationer interagera med sk ligandstyrda jonkanaler, och flera av alkoholens farmakodynamiska effekter springer ur sådana interaktioner. Till denna familj av jonkanaler hör t ex GABAA receptorn, en receptor som är involverad i alkoholens sederande och ångestdämpande effekter (se Engel och Liljequist, 1983). Djurstudier tyder vidare på att alkoholens stimulativa och belönande effekter involverar nikotinreceptorer, och troligen även glycinreceptorer, två andra medlemmar av denna jonkanalfamilj (se Söderpalm et al., 2000). Även den sk NMDA receptorn, en jonkanalreceptor för den stimulerande aminosyran glutamat är ett tydligt mål för alkohol. Alla dessa jonkanaler är känsliga inte bara för alkohol utan även för direkta, membranbundna effekter av steroidhormoner, och dessa ämnen kan både förstärka och hämma varandras effekter i jonkanalerna. Dessa komplexa interaktioner kan sannolikt vara involverade i eventuella könsskillnader vad gäller alkoholens farmakodynamik. Även om en hel del experimentella studier gjorts på detta tema (exv Devaud et al. 1998, 1999), förblir, i brist på humanstudier, relevansen för mänskliga dock ännu så länge höljdd i dunkel.

## **Referenser:**

- Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, Moretti M, Pozzato G, Chayes ZW, Schaefer C, Lieber CS (2001) Gender differences in pharmacokinetics of alcohol, Alcohol Clin Exp Res 25: 502-507

- Bohman M, Sigvardsson S, Cloninger CR (1981) Maternal inheritance of alcohol abuse: cross-fostering analysis of adopted women, *Arch Gen Psychiatry* 38: 965-969
- Brienza RS, Stein MD (2002) Alcohol use disorders in primary care: do gender differences exist? *J Gen Intern Med* 17: 387-397
- Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S (1981) Inheritance of alcohol abuse: cross-fostering analysis of adopted men, *Arch Gen Psychiatry* 38: 861-868
- Devaud LL, Fritschy J-M, Morrow AL (1998) Influence of gender on chronic ethanol-induced alterations in GABAA receptors in rats, *Brain Res* 796: 222-230
- Devaud LL, Morrow AL (1999) Gender-selective effects of ethanol dependence on NMDA subunit expression in cerebral cortex, hippocampus and hypothalamus, *Eur J Pharmacol* 369: 331-334
- Duan J, Esberg LB, Ye G, Borgerding AJ, Ren BH, Aberle NS, Epstein PN, Ren J (2003) Influence of gender on ethanol-induced ventricular myocyte contractile depression in transgenic mice with cardiac overexpression of alcohol dehydrogenase, *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 134: 607-614
- Engel J, Liljequist S (1983) The involvement of different central neurotransmitters in mediating stimulatory and sedative effects of ethanol, In: *Stress and Alcohol use* (Eds. L Pohorecky and J Birk) Elsevier, New York, pp. 153-169
- Fernandez-Sola J, Estruch R, Nicolas JM, Pare JC, Sacanella E, Antunez E, Urbano-Marquez A (1997) Comparison of alcoholic cardiomyopathy in women versus men, *Am J Cardiol* 80: 481-485
- Fernandez-Sola J, Nicolas-Arfelis JM (2002) Gender differences in alcoholic cardiomyopathy, *J Gend Specif Med* 5: 41-47
- Hommer DW, Momenan R, Kaiser E, Rawlings RR (2001) Evidence for a gender-related effect of alcoholism on brain volumes, *Am J Psychiatry* 158: 198-204
- Kennedy RH, Stewart C, Light KE, Wyeth RP (2002) Effects of gender on the cardiac toxicity elicited by chronic ethanol intake in rats, *Toxicol Appl Pharmacol* 179: 111-118
- Lieber CS (1994) Susceptibility to alcohol-related liver injury, *Alcohol Alcohol Suppl.* 2: 315-326
- Loft S, Olesen KL, Dossing M (1987) Increased susceptibility to liver disease in relation to alcohol consumption in women, *Scand J Gastroenterol* 22: 1251-1256
- Ogilvie KM, Rivier C (1997) Gender difference in hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to alcohol in the rat: activational role of gonadal steroids, *Brain Res* 766: 19-28
- Payne S (2001) "Smoke like a man, die like a man"?: a review of the relationship between gender, sex and lung cancer, *Soc Sci Med* 53: 1067-1080
- Sinha R, Robinson J, O'Malley S (1998) Stress response dampening: effects of gender and family history of alcoholism and anxiety disorders, *Psychopharmacology* 137: 311-320
- Stabile LP, Siegfried JM (2003) Sex and gender differences in lung cancer, *J Gend Specif Med* 6: 37-48
- Söderpalm B, Ericson M, Olausson P, Blomqvist O, Engel JA (2000) Nicotinic mechanisms involved in the dopamine activating and reinforcing effects of ethanol, *Behav Brain Res* 113: 85-96
- Thurman RG (1998) II. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin, *Am J Physiol* 275: G605-611