

Associationen mellan alkoholkonsumtion, insulinresistens och betacellsfunktion i en normoglykemisk svensk population



Daniel Sollerkvist, ST-läkare
Centralhälsan Bräcke Diakoni, Falköping
Rapport 2023:5

FoU-centrum Skaraborg

Rapport 2023:5

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/278168>

Utförd i grundläggande kurs i FoU-metodik

FoU-centrum Skaraborg primärvård och tandvård i samverkan

Handledare:

Margareta Hellgren, specialistläkare, docent
Göteborgs Universitet, Skaraborgsinstitutet.

POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING

Associationen mellan låg till måttlig alkoholkonsumtion, insulinresistens och betacellsfunktion i en normoglykemisk svensk population.

Författare: Daniel Sollerkvist, ST-läkare, 2022.

Handledare: Margareta Hellgren, specialistläkare, PhD, docent, Skaraborgsinstitutet, Göteborgs Universitet.

Intag av alkohol är ett vanligt förekommande fenomen både i Sverige och den allra största delen av Västvärlden och konsumeras främst i ett socialt och rekreationellt sammanhang. Kommersiellt förekommer alkohol av varierande koncentration främst i drycker som cider, öl och vin men även i starksprit som exempelvis vodka, cognac, rom och whiskey. Små mängder av alkohol anses inte som hälsovådligt medan däremot ett större och regelbundet bruk ökar risken för ett fysiologiskt beroendetillstånd med såväl psykiska, sociala som medicinska skador som följd. En av de vanligaste metabola sjukdomarna i världen, *diabetes mellitus typ 2*, beror dels på en bristande insulinproduktion i bukspottskörteln, dels på en ökad insulinresistens i de vävnader som insulin har en betydande inverkan på (som muskler, fettvävnad och lever). Huruvida en låg till måttlig alkoholkonsumtion ökar eller minskar risken för diabetes typ 2 är ännu omstritt och vetenskapliga studier har visat utfall med varierande resultat. Syftet med denna studie vara dels att undersöka om alkohol ökar risken att utveckla förstadierna av diabetes typ-2 (inkl. diabetes typ-2), dels att undersöka om alkohol har någon effekt på fasteblodsocker, insulinresistens och bukspottskörtelns betaceller. Denna studie utgörs av en population på totalt 2816 slumpvis utvalda män och kvinnor mellan 30 och 75 år, som genomfördes i Skaraborg (Vara och Skövde) mellan 2002–2005, med en återundersökning 10 år senare av 1327 representativa individer. Studien baseras dels på data från biokemiska markörer, dels på en fysisk undersökning av sjuksköterskor samt enkätundersökning av alkoholvanor. De individer som ingick i studien var helt friska avseende tillstånd i blodsockerbalansen, så kallad ”normoglykema”.

Resultaten från denna studie kunde inte visa att en låg till måttlig konsumtion av alkohol ökade risken för att utveckla förstadier till diabetes typ-2 (prediabetes) eller diabetes typ-2 efter 10 år vare sig hos män eller kvinnor, sannolikt på grund av att studiepopulationen var normoglykem. Resultaten från studien visade att både kapaciteten för insöndring av insulin och betacellsfunktionen minskade med ökande konsumtion av alkohol och var tydligast hos kvinnor. Nivåerna av fasteblodsocker ökade hos båda könen i samband med en ökande alkoholkonsumtion vilket demonstrerade att minskningen av insulinsekretion inte beror på en minskad insulinresistens. Dessa resultat bevisar att alkohol har en toxisk

effekt på de insulinproducerande betacellerna i bukspottskörteln och bidrar till en minskad insulininsöndring.

Konklusion: Vår studie visar att den huvudsakliga effekten av alkoholkonsumtion på sockeromsättningen verkar genom dess toxiska effekt på betacellerna i bukspottskörteln. Fler studier krävs för att kartlägga de komplexa förhållandena mellan alkohol och glukosmetabolismen.

Nyckelord: Svensk population, diabetes mellitus typ-2, prediabetes, alkohol, betacellsfunktion.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

1. INTRODUKTION	1
2. SYFTE	2
3. FRÅGESTÄLLNINGAR.....	2
4. METOD, DATAINSAMLING OCH ANALYS	2
5. ETISKA ÖVERVÄGANDEN	3
6. RESULTAT	5
6.1. BASLINJEDATA.....	5
6.2. GLUKOSMETABOLISM OCH ALKOHOL	7
6.3. KÖN OCH ALKOHOLINTAG.....	9
6.4. PREDIKTION AV PREDIABETES OCH T2DM	11
7. DISKUSSION.....	11
7.1. KLINISK BETYDELSE	14
7.2. STYRKOR OCH SVAGHETER.....	15
8. SAMMANFATTNING.....	16
9. REFERENSER	17
FÖRKORTNINGAR	19
ABSTRACT	20

1. INTRODUKTION

Diabetes mellitus typ-2 (T2DM) är en metabol sjukdom som över tid ökat i incidens, med en global prevalens på ca 462 miljoner människor motsvarande ca 6,3% av världens befolkning [1]. Sjukdomen karaktäriseras av en ökad perifer insulinresistens i framför allt myocyter och adipocyter och en bristande insulinproduktion. T2DM ökar på sikt risken för skador på blodkärl med hjärtkärlsjukdomar som följd, såväl makrovaskulära sjukdomar som stroke och akut myokardiell infarkt som mikrovaskulära händelser som nefropati (kronisk njursvikt), neuropati (med bl.a. sekundär kronisk smärta) och retinopati (nedsatt syn). De underliggande molekylärfysiologiska mekanismerna är komplexa genom att verka på flertalet olika plan, exempelvis genom intracellulär modulering av insulinreceptorer, ändrad transkriptionell aktivitet och epigenetisk kontroll i myocyter samt stegrade inflammationsmarkörer i cirkulationen [2]. Skadorna på blodkärlen börjar sannolikt redan vid lätt stegrade glukosvärden [3].

T2DM föregås av ett stadie med prediabetes, antingen som impaired fasting glucose (IFG) eller impaired glucose tolerance (IGT). Definitionen av IFG är att koncentrationen av glukos i ett fastande tillstånd (fP-glukos) är lätt förhöjt (6.1 – 6.9 mmol/L) jämfört med referensintervallet hos friska normoglykema individer (4.2 – 6.0 mmol/L). Definitionen av IGT är dels ett fP-glukos <7.0mmol/L, dels ett P-glukos ≥ 7.8 och <11.1mmol/L taget venöst 120 minuter efter ett standardiserat glukosbelastningstest med 75 gram glukos (OGTT) [1].

Konsumtionen av alkohol är utbredd i större delen av världen. Utifrån de tillgängliga data som finns konsumerar svenska män omkring 5,5 liter ren alkohol per år medan motsvarande konsumtion hos kvinnor är omkring 3 liter per år (beroende på ålder) enligt självrapporterade data från 2020 (CAN Rapport 204, okt. 2021). Detta motsvarar ett genomsnittligt intag av ca 106 gram/vecka hos män och ca 58 gram/vecka hos kvinnor.

Samtidigt som mycket molekylärfysiologisk och klinisk forskning är genomförd inom T2DM och dess koppling till olika organsjukdomar, föreligger bara ett fåtal rapporter angående dess samband med låg till måttlig konsumtion av alkohol. I en systematisk review och retrospektiv meta-analys från 2015 [3] analyserade författarna data från 38 olika studier ($N = 1,902,605$) kunde man påvisa ett *J*-format dos-respons samband mellan låg-måttligt intag av alkohol (<60 g/dygn) för båda könen och minskad relativ risk (RR) för incidensen av T2DM hos kvinnor vid låga intag (definierat som <20 g/dygn), däremot en ökad relativ risk för T2DM vid intag över omkring 60 g/dygn. Vid stratifiering av data för populationsregion (asiatisk vs. icke-asiatisk) kunde man påvisa ett *J*-format dos-respons samband där icke-asiater verkar ha en skyddande effekt avseende incidensen för T2DM och intag av alkohol upp till 80 g/dygn, medan det hos asiater såg annorlunda ut. I en sydkoreansk studie från 2017 [4] analyserade man retrospektiva data från friska deltagare ≥ 30 år ($N = 18\ 848$) för att studera riskutvecklingen mellan intag av

alkohol, IFG samt T2DM. Med hänsyn till kända riskfaktorer (ålder, kön, BMI, rökning, utbildningsnivå, hushållsinkomst, fysisk aktivitet och ärftlighet) kunde man påvisa ett dos-respons samband hos män avseende intag av alkohol och en ökad risk för IFG och T2DM [4]. I en studie publicerad 2021 i Journal of Diabetes Investigation [5] analyserade Miyagi S, *et al.* data från japanska män i staden Shika Town ≥ 40 år ($N = 402$) mellan åren 2011–2017 och notera att män med låg-måttlig konsumtion av alkohol hade ett högre fasteglukosvärde (FPG). Studieresultaten påvisade dock ingen påverkan på variabeln för insulinresistens.

Med tanke på utbredningen av alkoholbruk, prediabetes och T2DM är det av intresse att studera samband och eventuella risker med alkoholkonsumtion vidare och i denna studie fokuserar vi på sambandet mellan alkohol, insulinresistens och betacellsfunktion i en svensk normoglykemisk population.

2. SYFTE

Att studera associationen mellan alkoholintag, betacellsfunktion, insulinresistens och prediabetes i en longitudinell tvärsnittsstudie hos en svensk normoglykemisk population.

3. FRÅGESTÄLLNINGAR

- ▶ Finns det något samband mellan intag av alkohol och betacellsfunktion?
- ▶ Finns det något samband mellan intag av alkohol och insulinresistens?
- ▶ Finns det något samband mellan intag av alkohol och fasteglukos?
- ▶ Påverkar intag av alkohol risken för utveckling av prediabetes (IFG och IGT)?
- ▶ Om det finns ett samband, är det i så fall lika för män och kvinnor?

4. METOD, DATAINSAMLING OCH ANALYS

I Skaraborgsprojektet har man följt en kohort på totalt 2816 slumpvis utvalda män och kvinnor mellan 30 och 75 år, med två omfattande undersökningar inkluderande mätvärden och biokemiska markörer som är tagna av samma sjuksköterskor vid två besök. Patienterna har undersökts avseende vikt, längd, midjemått (cm), blodtryck (systoliskt/diastoliskt, mmHg), vilopuls och WHR (waist-to-hip-ratio). Samtliga patienter har också genomgått ett standardiserat glukosbelastningstest (OGTT) med provtagning av p-glukos 0, 30 samt 120 minuter (2 timmar) efter intag av 75 gram glukoslösning. Blodprover är tagna och omedelbart frysta i -80°C och registrering har gjorts avseende kända diagnoser med bland annat hjärtkärlsjukdomar. Uppgifter om alkoholkonsumtion och rökning baseras på självrapporterade uppgifter givna i ett validerat frågeformulär [†]. Ett representativt urval av studiepopulationen ($N =$

1327) genomgick en återundersökning mellan 2012–2014 följande samma protokoll som vid baslinjen [6]. I den här aktuella studien uteslöts individer med T2DM ($N = 158$), IFG ($N = 124$) och IGT ($N = 198$) vid baslinjen samt individer utan data för alkoholkonsumtion ($N = 130$) vilket ger 2206 individer (Figur 1). I den prospektiva studien exkluderades likaledes individer med T2DM, IFG och IGT vid baslinjen ($N = 1050$). Fasteinsulin var analyserad med hjälp av enzymkopplad immunadsorberande analys (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) med $0,3\%$ korsreaktivitet för pro-insulin.

Insulinresistens beräknas enligt modellen *Homeostatic Model Assessment of Insulin resistance* ($HOMA_{IR} = \frac{fP\text{-glukos} \times fP\text{-insulin}}{22,5}$) och är en teoretisk modell för en artificiell patch clamp-metod för flödet glukos genom ett insulinberoende receptormembran [8]. Betacellsfunktionen beräknades dels med *Homeostatic Model Assessment of beta-cell function* ($HOMA_{BC} = \frac{20 \times (fP\text{-insulin})}{(fP\text{-glukos}) - 3,5}$) [7], dels med hjälp av inkrementet (d.v.s. ökningen) av insulin mellan fastevärde och värdet 30 min efter intag av 75 gram glukos. Eftersom alkohol är en skev variabel delades deltagarna in i decentiler, där dock deltagarna i de två första decentilerna inte konsumerade alkohol alls och därmed innehåller dubbelt så många individer som de övriga grupperna. Inkrementet för insulinproduktion beräknas genom att subtrahera insulinkoncentrationen efter 30 minuter med insulinproduktionen i fastande.

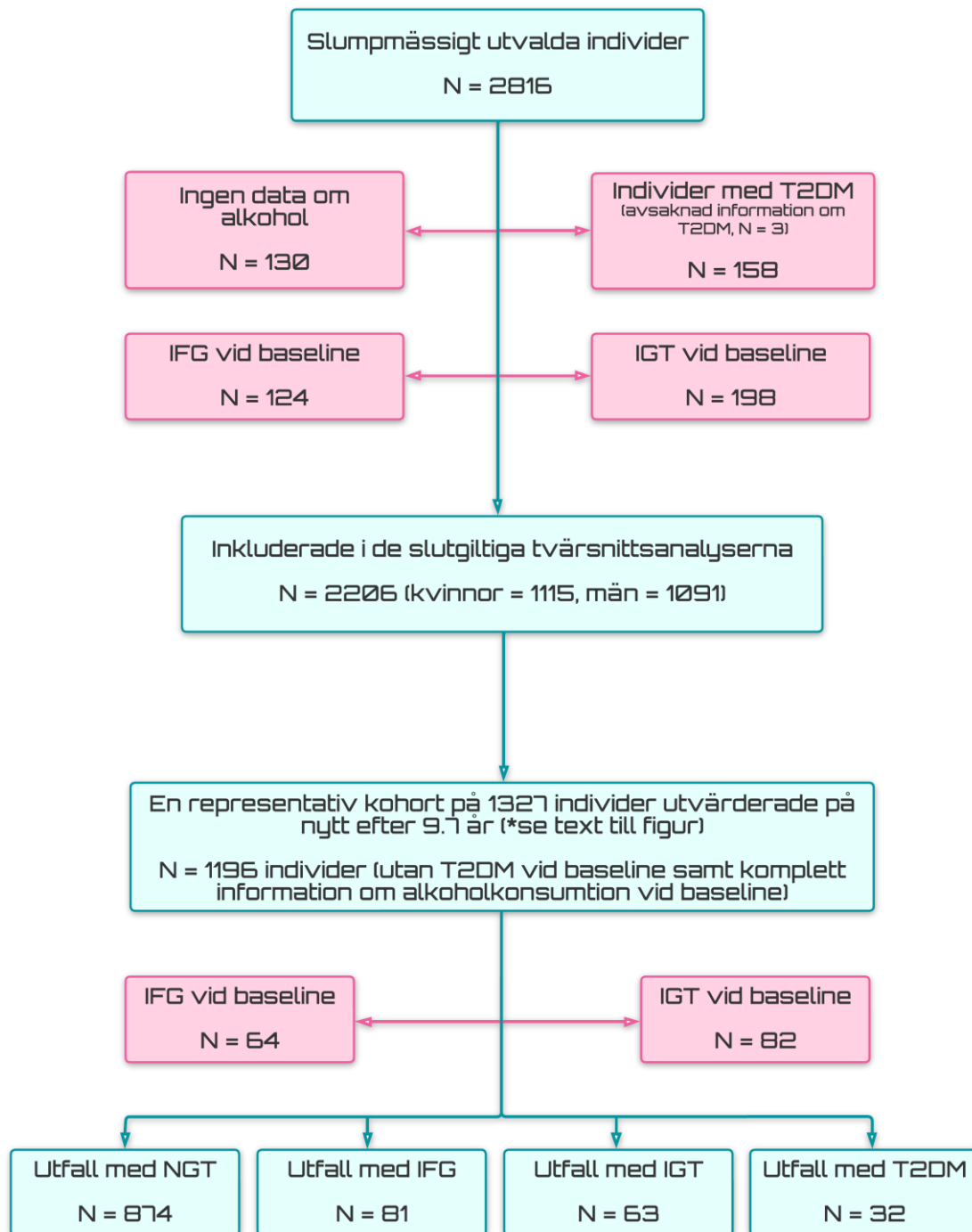
Kategoriska data presenteras som antal och procent och kontinuerliga data med medelvärde och standarddeviation (SD). Statistiska samband mellan binära utfall och kontinuerliga variabler beräknas med logistisk regression och justeras för kovariater som ålder, kön, BMI, rökning och motionsvanor. Samband mellan alkoholkonsumtion av olika nivåer och HOMA-IR, HOMA-B, fastesocker (FPG), och inkrementet av insulininsöndring beräknas med hjälp av ett trendtest där medelvärden för varje nivå beräknas och jämförs med hjälp av general linear models (GLM) och justeras för kovariater enligt ovan. Data stratifieras efter kön. Prospektiva analyser genomfördes med hjälp av binära logistiska regressionsmodeller (LRM). Data har analyserats med hjälp av IBM® SPSS® Statistics v.28.0.1.0. Illustrationer är skapade med Adobe® Creative Suite™ 6 (Illustrator® v.16.0 och Fireworks® v.12.0).

5. ETISKA ÖVERVÄGANDEN

Etiskt tillstånd har redan beviljats för studien genom Etiska Kommittén vid Göteborgs Universitet (Protokoll nr. Ö199-01 och D-nr 378–10). Data gällande intag av alkohol upplevs oftast som en känslig uppgift och det är i klinisk praxis inte alltid som patienter uppger ett korrekt uppskattat intagsvärde, i farhåga att på förhand bli associerad med negativa värderingar som exempelvis ansvarslöshet,

dåligt omdöme och lägre social status. Genom att deltagare anonymiseras ges en bättre möjlighet att ge uppriktiga svar i uppgifterna om alkoholvanor.

Figur 1. Flödesschema för studien med antalet individer (*N*) och respektive bortfall av urvalsgrupper. *Urvalsgrupperna som rödmarkerats exkluderades från studien.*



6. RESULTAT

6.1. BASLINJEDATA

Baslinjedata med både kvinnor ($N = 1115$) och män ($N = 1091$), totalt 2206 individer presenteras i tabell 1. Nivå 0–8 (totalt 9 grupper) är i stigande ordning fördelade efter konsumtion av alkohol där medianvärdet presenteras med kvartilavstånd (IQR). Baslinjens totala medianvärde för konsumtion av alkohol var 25,29 gram/vecka (IQR = 6,3 – 60,6). Andelen rapporterade rökande kvinnor i studiepopulationen var 21,2%, respektive män 14,8%. Bland de rökande var 59,4% kvinnor ($N = 236$) och 40,6% män ($N = 161$). Procentandelen rökare är något större i Nivå 8 än de andra grupperna. Procentandelen män som rökte ökade med ett ökat intag av etanol per vecka.

Tabell 1. Beskrivning av individerna vid baslinjeundersökningen delad i 9 olika grupper beroende på rapporterat alkoholintag.

	Nivå 0 N = 429	Nivå 1 N = 187	Nivå 2 N = 235	Nivå 3 N = 221	Nivå 4 N = 234	Nivå 5 N = 229	Nivå 6 N = 224	Nivå 7 N = 233	Nivå 8 N = 214
Ålder (SD)	48 (13)	47 (12)	45 (10)	44 (10)	46 (9)	45 (10)	45 (10)	45 (10)	46 (10)
Manligt kön, N (%)	147 (34,3)	91 (39,9)	91 (40,6)	87 (39,2)	119 (54,6)	125 (56,8)	122 (54,7)	142 (64,0)	167 (75,9)
BMI kg/m² (SD)	27 (5)	27 (5)	26 (4)	26 (4)	26 (4)	26 (4)	26 (4)	26 (3)	27 (4)
Blodtryck, mmHg (SD)									
systoliskt	120 (17)	120 (16)	117 (16)	117 (15)	120 (15)	120 (14)	117 (14)	120 (13)	122 (15)
diastoliskt	69 (10)	70 (11)	69 (10)	68 (9)	70 (10)	70 (10)	68 (10)	70 (9)	72 (10)
P-LDL, mmol/L (SD)	3,30 (1,01)	3,30 (0,88)	3,18 (0,88)	3,11 (0,80)	3,22 (0,90)	3,25 (0,78)	3,19 (0,84)	3,23 (0,82)	3,44 (1,03)
P-HDL, mmol/L (SD)	1,28 (0,33)	1,29 (0,29)	1,32 (0,33)	1,31 (0,31)	1,30 (0,32)	1,32 (0,32)	1,35 (0,33)	1,33 (0,33)	1,34 (0,36)
P-TG, mmol/L (SD)	1,23 (0,68)	1,16 (0,62)	1,16 (0,76)	1,05 (0,51)	1,22 (0,75)	1,17 (0,68)	1,21 (0,64)	1,24 (0,65)	1,41 (0,78)
Konsumtion alkohol gram/vecka, median (\bar{x}), kvartilavstånd (Q1;Q3).	0 (0; 0)	6,29 (3,78; 7,69)	12,59 (11,33; 14,95)	20,05 (18,88; 22,84)	29,84 (27,04; 31,70)	42,17 (39,02; 45,82)	60,10 (54,29; 64,34)	84,62 (76,92; 94,41)	151,05 (124,47; 204,22)
Aktuell rökning, N (%)	86 (20)	19 (8,4)	35 (15,6)	35 (15,8)	49 (22,5)	35 (16,0)	46 (20,6)	41 (18,6)	51 (23,6)
Fysisk aktivitet, N (%)									
Nivå 1	45 (10,8)	20 (9,0)	12 (5,4)	8 (3,7)	17 (7,9)	10 (4,6)	16 (7,3)	9 (4,1)	8 (3,7)
Nivå 2	262 (62,8)	125 (56,3)	128 (57,7)	128 (58,4)	114 (53,0)	113 (51,8)	112 (51,4)	124 (56,4)	131 (60,6)
Nivå 3	101 (24,2)	66 (29,7)	78 (35,1)	82 (37,4)	76 (35,3)	88 (40,4)	79 (36,2)	74 (33,6)	68 (31,5)
Nivå 4	9 (2,2)	11 (5,0)	4 (1,8)	1 (0,5)	8 (3,7)	7 (3,2)	11 (5,0)	13 (5,9)	9 (4,2)

6.2. GLUKOSMETABOLISM OCH ALKOHOL

I Tabell 2 redovisas medelvärdet från baslinjedata för HOMA-IR, HOMA-B, FPG, samt inkrementet för insulin 30 minuter efter OGTT i respektive grupp. Medelvärdet för HOMA-IR i studiepopulationen var 1,33 (SD 0,9). Medelvärdet för HOMA-B var 70,4 (SD 64), och för fasteglukos (fP-glukos, FPG) var medelvärdet 5,2 mmol/L (SD 0,4). Det finns en signifikant trend mellan ökad konsumtion av alkohol och minskad betacellsfunktion, minskad insulininsöndring, samt stigande nivåer av FPG. Insulinresistensen hade inget signifikant samband med alkoholkonsumtion, även om den såg ut att minska bland kvinnor i studiepopulationen.

Tabell 2. Baslinjekaraktäristika av de nio grupperna avseende insulinresistens (HOMA-IR), betacellsfunktion (HOMA-B), insöndring av insulin samt nivåer av fP-glukos (FPG) och dess association med stegvis ökande intag av alkohol (Nivå 1–8).

	Nivå 0 N = 427	Nivå 1 N = 228	Nivå 2 N = 223	Nivå 3 N = 221	Nivå 4 N = 218	Nivå 5 N = 218	Nivå 6 N = 222	Nivå 7 N = 222	Nivå 8 N = 219	P-värde för trend
HOMA-IR										
Rådata (SE)	1,442 (0,042)	1,313 (0,058)	1,299 (0,058)	1,276 (0,059)	1,311 (0,059)	1,341 (0,059)	1,245 (0,058)	1,257 (0,058)	1,361 (0,059)	0,141
Justering ¹ (SE)	1,468 (0,043)	1,330 (0,058)	1,317 (0,058)	1,296 (0,059)	1,302 (0,059)	1,327 (0,059)	1,237 (0,058)	1,232 (0,058)	1,313 (0,059)	0,040
Justering ² (SE)	1,433 (0,038)	1,288 (0,052)	1,316 (0,052)	1,316 (0,052)	1,331 (0,052)	1,331 (0,052)	1,259 (0,052)	1,288 (0,052)	1,287 (0,054)	0,204
HOMA-B										
Rådata (SE)	81,48 (3,09)	69,32 (4,23)	70,15 (4,28)	69,48 (4,31)	71,11 (4,34)	67,77 (4,33)	67,01 (4,29)	62,93 (4,29)	64,78 (4,32)	0,017
Justering ¹ (SE)	82,13 (3,13)	69,67 (4,24)	70,04 (4,29)	69,11 (4,32)	80,00 (4,34)	67,62 (4,33)	66,63 (4,29)	62,60 (4,31)	64,60 (4,38)	0,011
Justering ² (SE)	81,14 (3,12)	68,30 (4,22)	70,10 (4,21)	70,02 (4,26)	72,37 (4,27)	68,21 (4,26)	67,66 (4,24)	64,90 (4,34)	63,68 (4,36)	0,035
Insulin inkrement										
Rådata (SE)	46,42 (1,79)	42,59 (2,30)	40,00 (2,31)	39,01 (2,17)	41,40 (2,29)	39,07 (2,24)	37,21 (2,15)	36,49 (2,22)	36,77 (2,24)	0,007
Justering ¹ (SE)	47,18 (1,80)	42,93 (2,29)	40,65 (2,31)	39,82 (2,18)	41,13 (2,28)	38,84 (2,23)	37,00 (2,15)	35,74 (2,22)	35,27 (2,28)	<0,001
Justering ² (SE)	46,50 (1,73)	42,50 (2,20)	40,51 (2,20)	39,83 (2,07)	41,90 (2,17)	38,98 (2,14)	37,17 (2,04)	37,54 (2,12)	34,71 (2,20)	0,002
fP-glukos										
Rådata (SE)	5,163 (0,019)	5,152 (0,026)	5,145 (0,026)	5,124 (0,026)	5,151 (0,027)	5,202 (0,027)	5,176 (0,026)	5,245 (0,026)	5,310 (0,027)	<0,001
Justering ¹ (SE)	5,172 (0,019)	5,158 (0,025)	5,164 (0,025)	5,153 (0,026)	5,146 (0,026)	5,194 (0,026)	5,177 (0,025)	5,228 (0,026)	5,267 (0,026)	0,016
Justering ² (SE)	5,158 (0,018)	5,144 (0,025)	5,161 (0,025)	5,156 (0,025)	5,149 (0,025)	5,187 (0,025)	5,182 (0,025)	5,240 (0,025)	5,266 (0,026)	0,004

HOMA-IR: insulinresistens.

HOMA-B: betacellsfunktion hos betaceller i pancreas.

Insulin inkrement: ökning av insulinsekretion efter 30 min standardiserat OGTT.

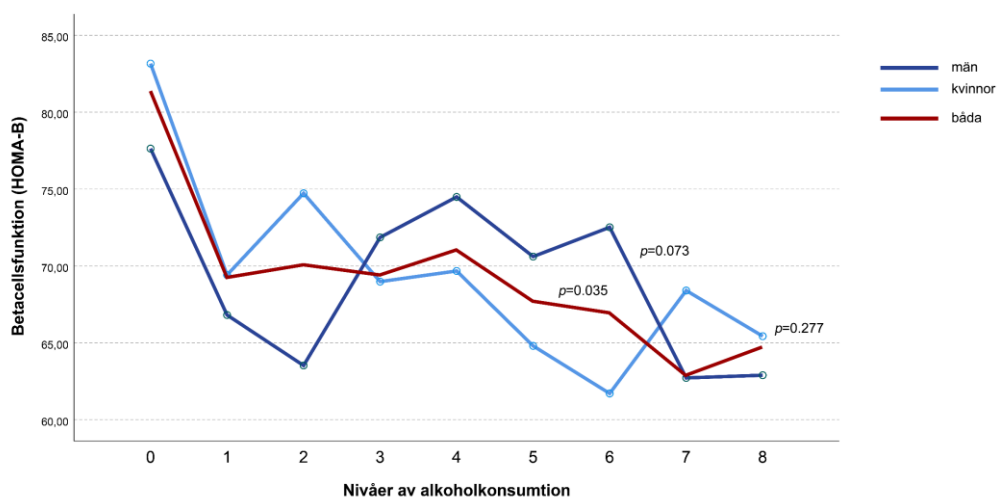
fP-glukos: fastande P-glukos, mmol/L.

¹ Justerat för ålder och kön.

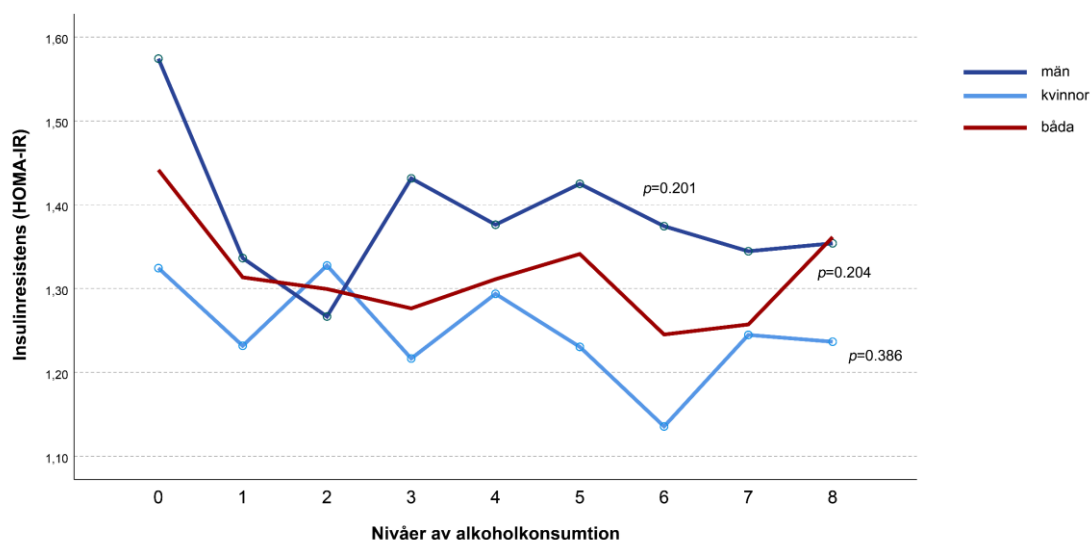
² Justerat för ålder, kön, BMI, motionsvanor samt rökning.

6.3. KÖN OCH ALKOHOLINTAG

Efter stratifiering för kön fanns inget statistiskt signifikant samband mellan insulinresistens och alkoholintag varken för män eller kvinnor. Associationen mellan alkoholkonsumtion, HOMA-IR, HOMA-B, inkrementet och fastglukos visas stratifierat för kön i figur 2 – 5. Man kan notera ett dosberoende samband mellan fastglukos och en ökande konsumtion av alkohol. Sambandet var signifikant hos män men inte för kvinnor.

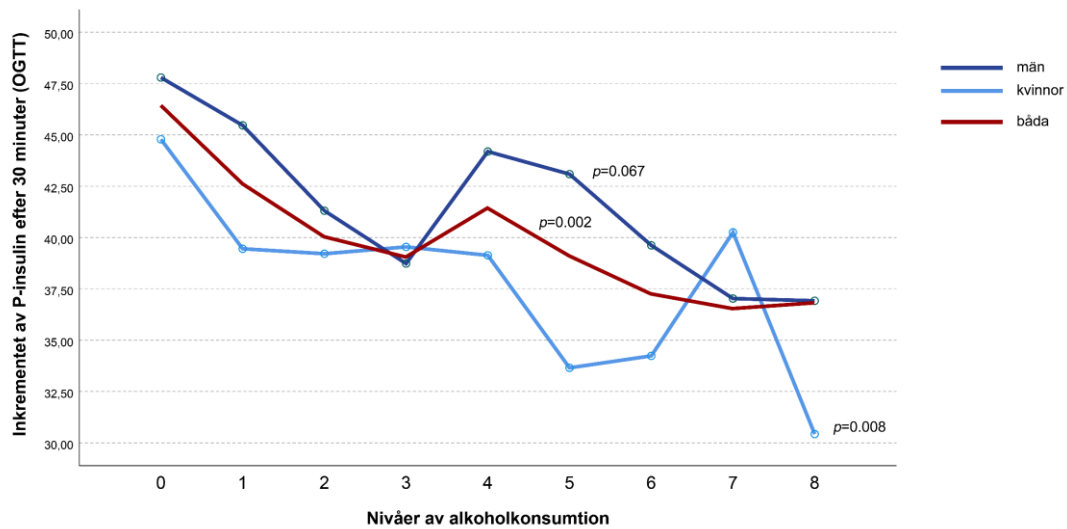


Figur 2. Insulinsekretionen, beräknad med HOMA-B, rel. till nivåer av alkoholintag hos män, kvinnor och båda.



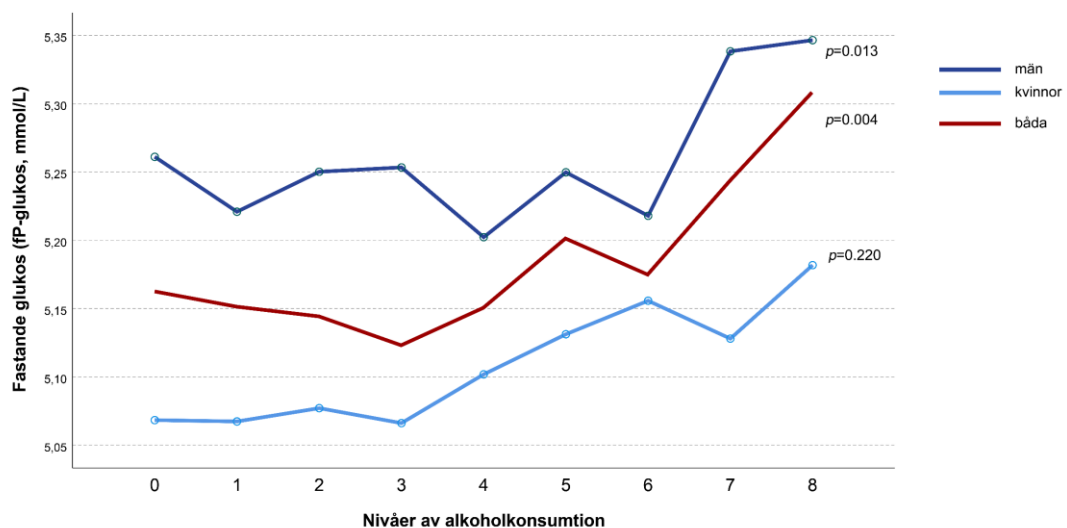
Figur 3. Insulinresistensen, beräknad med HOMA-IR, relaterad till nivåer av alkoholintag hos män, kvinnor och båda.

Insulinsekretionen, beräknad med HOMA-B var inte signifikant associerad med graden av alkoholintag, för kön var för sig, men totalt fanns ett samband mellan insulinsekretion och alkoholkonsumtion.



Figur 4. Ökningen av insulininsöndring 30 minuter efter intag av 75 gram glukos relaterat till nivåer av alkoholintag, hos män och kvinnor samt båda.

Ökningen av insulinkoncentrationen 30 minuter efter OGTT visade ett signifikant samband mellan sjunkande nivåer av insulininsöndring och ökande alkoholkonsumtion för kvinnor, men inte för män.



Figur 5. Fasteglukos relaterat till nivåer av alkoholintag hos män och kvinnor samt båda.

6.4. PREDIKTION AV PREDIABETES OCH T2DM

Vid uppföljningen hade 81 individer utvecklat IFG och 63 individer utvecklat IGT. Totalt diagnostiserades 32 fall av T2DM vid uppföljningen. Konsumtion av alkohol var inte prediktiv för utveckling av IFG tio år senare, vare sig hos kvinnor ($p=0,146$ [CI 95%, 0,961 – 1,308]) eller män ($p=0,767$ [CI 95%, 0,884 – 1,095]). Ett interaktionstest har genomförts där vi har studerat sambandet mellan alkohol, kön och utveckling av IFG, där vi inte kunde hitta någon statistiskt signifikant interaktion mellan kön och alkohol i utvecklingen av IFG ($p=0,181$).

Det kunde inte heller påvisas något signifikant samband mellan alkoholintag vid baslinjen och utvecklingen av IGT, vare sig hos män ($p=0,804$) eller kvinnor ($p=0,129$).

Endast 32 individer hade utvecklat en T2DM vid uppföljningen och vi kunde inte se något signifikant samband mellan konsumtion av alkohol och utvecklingen av T2DM ($p=0,174$), vare sig hos män eller kvinnor.

7. DISKUSSION

Resultaten från denna longitudinella tvärsnittsstudie visade ett starkt samband mellan ökande alkoholintag och minskande betacellsfunktion. Däremot kunde vi inte påvisa något samband mellan insulinresistens och alkohol medan det var ett signifikant samband mellan ökande alkoholkonsumtion och stigande fasteglukos. Nivån av alkoholkonsumtion predicerade inte utvecklingen av vare sig IFG eller IGT. Det fanns heller ingen interaktion mellan kön, alkoholintag och utvecklingen av prediabetes.

Våra resultat visar att det finns en association mellan HOMA-B, som är ett indirekt mått på betacellsfunktion, och nivån av alkoholintag. Det vi kan se i Figur 2 är en signifikant sjunkande trend för HOMA-B vid baslinjen i studiepopulationen uppdelad efter nivåer av alkoholintag vilket innebär att sekretionen av insulin hos betaceller i pancreas minskar i de grupper som har en större alkoholkonsumtion. Associationen var signifikant hos män men däremot inte hos kvinnor, vilket sannolikt är en powerfråga. För att komplettera denna undersökning analyserade vi även inkrementet för insulinsekretionen där vi kunde observera en signifikant omvänd association mellan insulinsvaret på 75 gram glukos och nivån av alkoholintag, mest uttalat hos kvinnor ($p=0,008$). Dessa sammantagna fynd tolkar vi som att alkohol har en negativ effekt på betacellsfunktionen i form av en minskad insulinsekretion.

I nuläget saknas konsensus huruvida alkohol ökar eller minskar risken för utveckling av prediabetes och T2DM hos män respektive kvinnor. Meta-analyser som visar minskad relativ risk (RR) hos kvinnor och asiatiska kohortstudier på män har visat ökad risk för prediabetes beroende på alkoholintag. En tidigare studie från 2021 [8] visade att intag av alkohol mellan 5,0 – 14,9 gram alkohol per dygn

(motsvarande 35,0 – 104,3 gram/vecka) verkade skyddande mot utvecklingen av T2DM med 41% hos kvinnor med tidigare graviditetsdiabetes (HR 0,59) vilket är intressant då data från vår studiepopulation visar att betacellsfunktionen verkar minska med ökad alkoholkonsumtion. Det går utifrån våra studiedata dock inte att dra några slutsatser ifall kvinnor med tidigare graviditetsdiabetes hade en skyddande effekt mot utvecklingen av T2DM då anamnestiska uppgifter om tidigare graviditetsdiabetes inte ingick i studien.

En större retrospektiv meta-analys från 2015 [9] gick man igenom 14 noggrant selekterade interventionsstudier med alkoholkonsumtion publicerade mellan åren 1995–2012 och demonstrerade bland annat glykemiska variabler som HOMA-IR, HbA1c, fasteglukos och fastande insulin i Forest plots, där de kunde observera *ett samband mellan alkoholkonsumtion och lägre nivåer av fastande insulin och HbA1c*. Däremot kunde man inte se något signifikant samband mellan alkoholkonsumtion och baslinjenivåer av fasteglukos. Resultaten i denna meta-analys inkluderade individer utan T2DM men kan ha inkluderat individer med både IFG och IGT. I vår studie har vi specifikt haft en studiepopulation med NGT.

I en större retrospektiv meta-analys från 2015 [3] analyserades 38 olika studier med över en miljon individer ($N = 1,902,605$), ≥ 16 år och inkluderande deltagare med T2DM ($N = 125,926$). Genom användning av fraktionerade polynomregressionsmodeller analyserades data från dessa studier i syfte att värdera ett s.k. ”dos-responsförhållande” mellan alkohol och risken för att utveckla T2DM, stratifierat för kön. Resultaten i denna meta-analys visade att den relativa risken (RR) för att utveckla T2DM verkade gälla kvinnor i ett *J*-format förhållande, det vill säga att en alkoholkonsumtion vid ca 31–37 gram/dygn minskade RR för utveckling av T2DM med 34% hos kvinnor. Det framkommer dock att svårigheterna bland annat var att skilja mellan f.d. alkoholkonsumenter och helnykterister respektive individer med ett lågt- till måttligt intag av alkohol, då f.d. alkoholkonsumenter kan tidigare ha haft en hög konsumtion och därmed ha en allmänt försämrad hälsa jämfört med individer med ett lågt- till måttligt intag av alkohol. Hur stor den absoluta riskreduktionen (ARR) var framgår inte i meta-analysen; modellerna var heller inte justerade för de kovariater som vi har gjort i vår studie. I vår studie har vi definierat icke-konsumenter (Nivå 0) som att de inte har intagit alkohol de senaste 12 månaderna.

I en känd amerikansk diabetespreventiv studie, Diabetes Prevention Program (DPP) [10] studerade man en kohort (bestående av både män och kvinnor) som hade både IFG och IGT ($N = 3175$, $BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$) men inga individer med NGT. Efter en medeluppföljning på 3,2 år noterades att ett måttligt intag av alkohol verkade förebyggande mot utvecklingen av T2DM, men endast om man kombinerade detta med Metformin eller ändrade motionsvanor [10]. Detta förhållande kunde inte bekräftas i vår studie, möjligen då vi endast inkluderade individer med NGT. Det utfall som dock vår studie hade gemensamt med DPP-studien var att nivåerna av

fasteglukos steg signifikant med ökande konsumtion av alkohol. Det fanns i vår studie inget prospektivt samband mellan konsumtion av alkohol i baslinjen och ökad risk för IFG hos kvinnor eller män, detsamma gällde för IGT.

HOMA-IR är en teoretisk modell för att bedöma insulinresistens som ej kräver patch-clamp metod *in vivo* (se Metod, kap. 4). Insulinresistens/känslighet spelar en avgörande roll för hur känsliga myocyter och adipocyter med insulinreceptorer (och interagerande GLUT4-transportörer) är för olika koncentrationer av insulin i plasma (mU/L). En låg insulinresistens innebär kliniskt att låga koncentrationer av insulin räcker för att reglera tillfälliga stegringar av blodsocker till normoglykema nivåer (4,2 – 6,0 mmol/L). En stegrad insulinresistens innebär kliniskt att en identisk koncentration (sekretion) av insulin inte räcker för att uppnå samma normoglykemi. Proteinet glucokinas (GCK) verkar i betacellerna som en intracellulär sensor för extracellulära nivåer av glukos och reglerar därmed både produktionen och sekretionen av intracellulärt insulin [11] i syfte att öka sekretionen av insulin vid hyperglykema tillstånd. För att denna funktion ska ha de fysiologiska förutsättningarna att fungera krävs en intakt insulinproduktion.

En japansk studie har kunnat visa en omvänd association mellan HOMA-B och alkoholkonsumtion hos både japanska män och kvinnor [14]. Divergerande forskningsresultat mellan olika studier skulle kunna förklaras av att östasiater respektive kaukasier responderar olika under en OGTT, där östasiater med NGT, IGT och T2DM verkar ha en mindre insulinrespons jämfört med kaukasier [15]. Möjligen kan BMI ha en inverkan på detta, då det är känt att BMI och HOMA-IR har ett signifikant positivt samband (insulinresistensen ökar vid övervikt).

I den retrospektiva meta-analysen från 2015 som tidigare nämndes [9] fanns det en icke-signifikant tendens till minskad insulinresistens hos kvinnor som konsumerar alkohol jämfört med kvinnor som inte dricker alkohol ($p=0,12$), motsvarande förhållande fanns inte hos män i studien. Detta är konsistent med resultaten i den här föreliggande studien, där vi dock endast kunde konstatera en tendens till en ökad insulinkänslighet associerad med ett ökat intag av alkohol hos kvinnor ($p=0,386$). Detta kan bero på det begränsade antalet individer i vår studie och att vi endast studerade individer med NGT vid baslinjen.

Det är teoretiskt möjligt att genetiska faktorer kan påverka om alkoholkonsumtion ökar eller minskar risken för att utveckla T2DM. En kombinerad holländsk och amerikansk studie från 2007 [16] (som inkluderade NGT, IFG samt IGT) kunde påvisa en signifikant ($p=0,02$) interaktion mellan alkoholkonsumtion (≥ 5 gram/dygn) hos kvinnor och genotyp för det alkoholmetaboliserande enzymet alkoholdehydrogenas 1C (*ADH1C*). Alkoholkonsumerande kvinnor som hade uppsättningen för genotyp *ADH1C*1* verkade skyddas mot att utveckla T2DM (OR 0,45, 95% CI [0,33–0,63]), men däremot inte män (OR 1,08, 95% CI [0,67–1,75]). Antalet *ADH1C*2* alleler, som är associerat med en lägre enzymkinetik

(V_{\max}) hos ADH1C för oxidation av alkohol, verkade skyddande mot T2DM hos kvinnor som konsumerade ≥ 5 gram/dygn ($p=0,002$), men detta samband fanns inte heller hos män. När man poolade analyserna för OR kunde man se ett skyddande samband mellan en måttlig alkoholkonsumtion (≥ 5 gram/dygn hos kvinnor, ≥ 10 gram/dygn hos män) hos ADH1C*1 homozygoter (OR 0,44, 95% CI [0,21–0,94]). Hos heterozygoter fanns tendens till detta samband samt för ADH1C*2 homozygoter, jämfört med ADH1C*1 homozygoter som inte intar alkohol alls ($p=0,02$). Detta är en intressant observation och kan vara en av de bidragande orsakerna till att man i tidigare studier sett en skyddande effekt av alkoholkonsumtion hos kvinnor men inte för män. Flertalet fysiologiskt reglerade extracellulära signaleringsvägar är högst sannolikt inblandade i utvecklingen av IFG, IGT och T2DM, bland annat genom angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8) [17].

Våra resultat indikerade en viss minskning av insulinresistensen med ökande alkoholkonsumtion, även om det inte var signifikant. En minskad insulinresistens, som visats i DPP studien [10] skulle i sin tur innebära minskade krav på insulinproduktion. Dock fann vi i vår studie, liksom i DPP studien att fasteglukos ökade i samband med en ökande alkoholkonsumtion vilket demonstrerar att minskningen av insulinsekretion inte beror på en minskad insulinresistens/ökad insulinkänslighet. Dessa resultat tolkar vi som att alkohol har en toxisk effekt på betacellerna i pancreas och bidrar till en minskad insulininsöndring.

I uppföljningen efter 10 år kunde vi inte se något signifikant samband mellan konsumtion av alkohol och prediktion för T2DM vare sig hos män eller kvinnor ($p=0,174$). Inte heller verkade alkohol ha någon preventiv effekt för utvecklingen av T2DM. En sannolik orsak till skillnader ifråga om resultat mellan vår studie och tidigare forskning kan vara dels att vår studiepopulation var relativt ung, frisk och normoglykem. Dels hade vi ett begränsat antal individer som utvecklade IGT, IFG och T2DM efter 10 år. Endast 32 individer utvecklade T2DM, en större studiepopulation med något äldre individer hade medfört fler individer med utfall IFG, IGT respektive T2DM, men detta är ett ämne för framtida studier.

7.1. KLINISK BETYDELSE

Att klarlägga förhållandet mellan alkoholkonsumtion och sambandet/utvecklingen av störningar i glukosmetabolismen är av betydelse för att ge rekommendationer till både friska och patienter med prediabetes respektive T2DM. Vår studie lägger ytterligare en pusselbit till de komplexa förhållanden och samband som har påvisats i tidigare studier.

7.2. STYRKOR OCH SVAGHETER

Styrkan med denna studie är att varje deltagare genomförde en OGTT vilket resulterade i att individer med antingen IFG, IGT och T2DM kunde upptäckas vid baslinjen. Det togs även omfattande blodprover på varje deltagare inklusive kontroll av blodtryck (systoliskt och diastoliskt), puls, vikt samt längd. En svaghet i studien är att information om alkoholkonsumtion bygger på självrapporterade data. Den period då data för studien samlades in var innan alkoholmarkören fosfatidyletanol (B-PEth 16:0/18:1) infördes i klinisk praxis i maj 2006 [18]. Innan dess var kolhydratfattigt transferrin (CDT) standard. Eftersom fosfatidyletanol inte är möjligt att analysera i efterhand från upptinade (djupfrysta) prover äldre än 7 dagar i EDTA-rör har information beträffande konsumtion av alkohol helt härstammat från självrapporterade data utan möjlighet att blodkemiskt validera de resultat som angavs i enkäterna. Ytterligare en svaghet i materialet är den begränsande mängd individer som utvecklade T2DM i uppföljningen vilket medför att vi inte kan uttala oss om alkoholens inflytande på en ökad/respektive minskad risk för att utveckla T2DM.

8. SAMMANFATTNING

Utifrån den data som samlades in för denna studie observerades ett tydligt samband mellan en ökad konsumtion av alkohol och minskad betacellsfunktion i pancreas. Det fanns även ett tydligt samband mellan en ökad konsumtion av alkohol och stegrade nivåer av FPG. Däremot fanns inget samband mellan ökad konsumtion av alkohol och insulinresistens, vare sig hos män eller kvinnor och inte heller någon association mellan alkoholintag och risken att utveckla IFG och IGT efter 10 år.

Slutsatsen blir att alkoholintag i första hand påverkar betacellens funktion och fler studier av alkoholens specifika fysiologiska effekt på både glukosmetabolismen och insulinsekretionen behövs framöver.

9. REFERENSER

1. Moien Abdul Basith Khan, *et al.* Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends, *Journal of Epidemiology and Global Health*, Vol. 10(1); March (2020), pp. 107–111.
2. Sollerkvist D, The role of class III histone deacetylase (HDAC) SIRT1 and its effect on insulin resistance in skeletal muscle cells, forskningsarbete vid Institutionen för Fysiologi och Farmakologi, Karolinska Institutet, Stockholm (2011).
3. Knott C, *et al.* Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of More Than 1.9 Million Individuals From 38 Observational Studies. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1804-12.
4. Lim J, *et al.* Association of Alcohol Drinking Patterns With Presence of Impaired Fasting Glucose and Diabetes Mellitus Among South Korean Adults. *J Epidemiol*. 2018 Mar 5;28(3):117-124. Epub 2017 Oct 28.
5. Miyagi S, *et al.* Moderate alcohol consumption is associated with impaired insulin secretion and fasting glucose in non-obese non-diabetic men. *J Diabetes Investig*. 2021 May;12(5):869-876. Epub 2020 Oct 13.
6. Hellgren I. M, *et al.* Insulin resistance predicts early cardiovascular morbidity in men without diabetes mellitus, with effect modification by physical activity. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Jul;22(7):940-9.
7. Ghosh S, Collier A, *et al.*, Churchill's Pocketbook of Diabetes, *Churchill Livingstone; 2nd edition (August 27, 2012), ISBN-13: 978-0443 100 819.*
8. Hinkle SN, *et al.* Habitual Alcohol Consumption With Long-term Risk of Type 2 Diabetes Among Women With a History of Gestational Diabetes. *JAMA Netw. Open*. 2021;4(9):e2124669.
9. Schrieks C. I, *et al.* The Effect of Alcohol Consumption on Insulin Sensitivity and Glycemic Status: A Systematic Review and Meta-analysis of Intervention Studies. *Diabetes Care* 2015;38(4):723–732.
10. Crandall JP, *et al.* Alcohol consumption and diabetes risk in the Diabetes Prevention Program. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):595-601.
11. Matchinsky F. M, *et al.*, The Central Role of Glucokinase in Glucose Homeostasis: A Perspective 50 Years After Demonstrating the Presence of the Enzyme in Islets of Langerhans. *Front. Physiol*, 06 March 2019. *Sec. Integrative Physiology*.
12. Roh W-G, *et al.* Alcohol consumption and higher incidence of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in obese Korean men. *Alcohol*. 2009 Dec;43(8):643-8.
13. van Herpt TTW, *et al.* Lifetime risk to progress from pre-diabetes to type 2 diabetes among women and men: comparison between American Diabetes Association and World Health Organization diagnostic criteria. *BMJ Open Diab Res Care* 2020;8:e001529.

14. Ueda N, *et al.* Alcohol-induced impaired insulin secretion in a Japanese population: 5-year follow up in the Gifu Diabetes Study. *J Diabetes Investig.* 2020 Sep;11(5):1207-1214. Epub 2020 4/5.
 15. Yabe D, *et al.* β cell dysfunction versus insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes in East Asians. *Curr Diab Rep.* 2015 Jun;15(6):602.
 16. Beulens J. W. J, *et al.* Alcohol consumption and type 2 diabetes: influence of genetic variation in alcohol dehydrogenase. *Diabetes.* 2007 Sep;56(9):2388-94.
 17. Yin Y, *et al.* Increased Serum ANGPTL8 Concentrations in Patients with Prediabetes and Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2017;2017:8293207.
 18. Isaksson A, *et al.* Fosfatidyletanol i blod (B-PEth) – ny markör för alkoholmissbruk. *Läkartidningen nr 15–16 2009 volym 106, sid. 1094–1098.*
 19. Xiao-Hua Li, *et al.* Association between alcohol consumption and the risk of incident type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2016 Mar;103(3):818-29.
 20. Mei Jaio Li, *et al.* Association of alcohol drinking with incident type 2 diabetes and pre-diabetes: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022 Sep;38(6):e3548.
- †. Enkät från Tobak-Alkohol-Motion, Skaraborgsprojektet 2001-2003 2 UL/VF 2002-02-13.

FÖRKORTNINGAR

ADA = American Diabetes Association

BMI = Body Mass Index

CI = Confidence Interval (konfidensintervall)

FPG = Fastande plasmaglukos (fP-glukos)

GLM = Generalized linear model (generaliserad linjär modell)

HbA1c = Hemoglobin A1c

HOMA-B = Homeostasis Model Assessment of Beta-cell Function (betacellsfunktion)

HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (insulinresistens)

HR = Hazard Ratio

IFG = Impaired fasting glucose (prediabetes)

IGT = Impaired glucose tolerance (prediabetes)

LRM = Binary logistic regression models (logistiska regressionsmodeller med binära utfall)

NGT = Normal glucose tolerance (normoglykemiskt tillstånd)

OGTT = Oral glucose tolerance test (stand. peroralt glukostoleranstest, 75 gr glukos)

OR = Odds ratio

RR = Relativ risk

SBP = Systoliskt blodtryck

SD = Standarddeviation

SE = Standard Error

T2DM = Type-2 Diabetes Mellitus (diabetes mellitus typ-2)

WHO = World Health Organization

ABSTRACT

The association between light to moderate alcohol consumption, insulin resistance and beta-cell function in a normoglycemic Swedish population.

Author: Daniel Sollerkvist, M.D, Medical Specialty Training (ST) Program, 2022.

Supervisor: Margareta Hellgren, M.D, Ph.D, associate professor at Gothenburg University and Skaraborg Institute.

Background and aims: The association between alcohol consumption and the development of Diabetes mellitus type 2 (T2DM) is under debate. The aim of this study was to examine if there is an association between alcohol consumption, fasting glucose (FPG), insulin resistance (HOMA-IR) and beta-cell function (HOMA-B). T2DM is preceded by prediabetes (IFG and IGT) and a secondary aim was also to investigate if alcohol consumption may predict the development of prediabetes.

Method: During 2002–2005, 2816 randomly selected Swedish individuals underwent a careful health examination. The cohort underwent extensive blood sample testing, measurement of blood pressure (mmHg), body weight (kg) and height (m), and a standardized oral glucose tolerance test (OGTT). Data on alcohol consumption, smoking habits and physical activity were assessed by self-reported questionnaires. The cohort was divided into deciles by alcohol intake, of which the first two were clustered into one group due to no alcohol intake. A representative cohort of 1327 individuals were then followed up after 10 years. The association between alcohol consumption and glucose measurements were estimated using linear regression models and adjusted for age, sex, body mass index, physical activity and smoking.

Results: There was a significant inverse association between alcohol consumption and insulin secretion, measured with HOMA indices, ($p=0.035$) as well as with the increment of insulin 30 min after a 75 gram glucose load ($p=0.002$). Also, fasting plasma glucose increased significantly with an increasing intake of alcohol ($p=0.004$). There was no significant association between alcohol consumption and insulin resistance in the fully adjusted

model. There were only minor gender differences in the association between alcohol intake and glucose metabolism. The increment of insulin secretion 30 minutes after a 75 gram glucose load declined with an increased level of alcohol consumption in women ($p=0.008$) and there was a tendency for a decline in men although not significant ($p=0.067$). Alcohol consumption did not predict the development of IFG, neither in women ($p=0.146$) nor in men ($p=0.767$) after 10 years.

Conclusions: Our study suggests that the main impact of alcohol consumption on glucose metabolism is mediated by its effects on the pancreatic beta-cell. Further studies are needed to clarify the complex relation between alcohol and glucose metabolism.

Keywords: Swedish population, diabetes mellitus type-2, prediabetes, ethanol, beta-cell failure.



FoU-centrum Skaraborg
Regionens hus
Stationsgatan 3
541 30 Skövde

Hemsida: www.vgregion.se/fou-skaraborg