**Asociación del consumo de alcohol con diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el polimorfismo *Taq* IA del gen receptor de dopamina D2 (DRD2) en individuos originarios de Nayarit.**

**Autor principal: Kevin de Jesús Frías Delgadillo**

# Resumen

**Introducción**El consumo de alcohol es considerado un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en población caucásica. El estado de Nayarit se encuentra entre los estados con altos porcentajes en los indicadores de consumo consuetudinario de alcohol y abuso o dependencia. El polimorfismo *Taq* IA del gen DRD2 se ha asociado con mayor consumo de alcohol. El propósito del presente estudio fue determinar la asociación del consumo de alcohol con la presentación de DM2 y su relación con el polimorfismo *Taq* IA DRD2 (rs 1800497).

**Material y métodos**

Se diseñó un estudio de casos y controles. Se aplicó una historia clínica en la cual se incluyeron ítems para analizar el patrón de consumo de etanol según la Organización Mundial de la Salud. Los genotipos *Taq* IA del gen DRD2 se determinaron mediante PCR-RFLP´S.

**Resultados**Se incluyeron en el estudio 210 individuos adultos de Nayarit 70 pacientes con DM2 y 140 controles. La frecuencia de individuos con consumo de etanol fue significativamente mayor en los pacientes con DM2 81% (p = 0.0012). El promedio de bebidas consumidas por semana es significativamente mayor en el grupo DM2 con 31, que en los controles con 13. Las principales bebidas alcohólicas consumidas en ambos grupos de estudio fueron la cerveza y el tequila. Se encontró que el consumo de etanol incrementa la probabilidad de desarrollar DM2 con un OR= 7.4 IC 95% (3.57-15.3) p = 0.0001. La frecuencia del alelo A1 no es diferente entre los controles y pacientes con DM2. Al analizar la frecuencia de éste alelo con base a la cantidad de etanol consumido por semana se encontró mayor frecuencia entre quienes consumen más de 300g de etanol/semana y desarrollaron DM2 con una frecuencia de 68%, contra quienes no desarrollaron DM2 con 33.3% (p = 3.71^-5).

**Discusión y conclusión.**

El consumo de etanol se encontró asociado al desarrollo de DM2 en esta muestra de la población. El polimorfismo *Taq* IA DRD2 (rs 1800497) se encontró relacionado con alto consumo de etanol en quienes desarrollaron DM2. Este es el primer estudio que asocia al consumo de alcohol con DM2 en población originaria del estado de Nayarit.

# Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico, crónico degenerativo (1) y multifactorial, donde interactúan genes con el ambiente para su desarrollo (2-3). Se caracteriza por presentar resistencia a la insulina y en forma concomitante una deficiencia en su producción (4).

En el año 2014 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó una prevalencia mundial del 9% en personas mayores de 18 años (5), y durante el año 2012 la Federación Internacional de Diabetes (*FID o IFD por sus siglas en inglés*) estimó que más de 371 millones de personas vivían con la enfermedad y que 4.8 millones murieron a causa de la misma (6). Por otro lado, ese año la OMS reportó 1.5 millones de muertes directas por DM2, de las cuales el 80% de ellas fueron en países con ingresos medios y bajos; encontrándose México entre ellos (7).

En la actualidad la DM2 se encuentra entre las primeras causas de mortalidad en México, que impactado en un aproximado al 14% de las muertes en las últimas tres décadas (8).

En México, la Encuesta Nacional sobre las Adicciones (ENA) reportó una prevalencia de DM2 en adultos mayores de 18 años del 9.2% (9). Predominio que ocasiona elevados costos a los individuos y al sector salud, por parte de los tratamientos (10).

Diversos factores favorecen el desarrollo de la diabetes, entre ellos; el consumo excesivo de alcohol, que ha sido estudiado en algunos países con resultados discordantes (11-14).

El mecanismo propuesto indica que la oxidación de etanol produce la formación de acetaldehído, especies nitradas y especies reactivas de oxígeno (*iNOS/NO y ROS*), propiciando una nitración en la glucoquinasa (GCK, hexoquinasa 4) para una posterior ubiquitinación y degradación; disminuyendo la concentración de la GCK, con la consecuente disfunción de las células-β pancreáticas y apoptosis, así como una deficiencia en la homeostasis de la glucosa (hiperglucemia), favoreciendo el desarrollo de DM2 (15). La vía del factor de transcripción de activación 3 (ATF3) es una ruta alterna inhibidora de la función de la glucoquinasa (GCK), no produce INOS/NO y ROS.

A nivel mundial, México se encuentra entre los países que presentan los índices de riesgo más elevados por patrón de consumo de alcohol. Se encuentra por sólo debajo de la Federación de Rusia, Kazajstán, Sudáfrica y Ucrania (16), de igual manera México se encuentra con las cifras más altas a nivel mundial conforme al consumo per cápita de alcohol entre bebedores, con un consumo superior a los 12.5 L de etanol puro por año (17).

La ENA 2008, reportó al estado de Nayarit, dentro de los estados con los porcentajes poblacionales más altos para el consumo diario de etanol, abuso/dependencia, consumo consuetudinario y por sus consumidores, dentro de los estados con alto consumo de etanol (17).

Por otra parte, el consumo etanol tiene un efecto estimulante sobre las neuronas dopaminérgicas, donde la dopamina es capturada por los Receptores Dopaminérgicos D2 (DRD2), causando un efecto agradable integrado en el sistema mesolímbico dopaminérgico, constituido por el área tegmental ventral, núcleo accumbens y el córtex pré-frontal (18). Éste sistema tiene como función la gratificación, placer, euforia, compulsión, preservación y aprendizaje (19).

El gen DRD2 es polimórfico, el rs1800497 *Taq* IA ha sido el polimorfismo más estudiado con el consumo y abuso de sustancias adictivas (alcohol, cocaína, marihuana, tabaco, entre otras), este consiste en un cambio de citosina por timina en la posición ~10Kb del sitio de inicio de transcripción (19-22).

El alelo ancestral es el A2 y el polimórfico es A1.

Se ha observado que las personas portadoras del alelo “A1” presentan una cantidad menor de receptores D2 en el sistema mesolímbico dopaminérgico y estas, presentan ansiedad severa y dependencia al alcohol (23-25).

# Planteamiento del problema

La DM2 es una de las enfermedades más prevalentes en los adultos de nuestro país y del estado, lo que ocasiona costos elevados a los individuos, las familias y al sector de salud (8).

En la actualidad es un problema de salud pública a nivel nacional y estatal por su elevada morbi-mortalidad y el alto costo para el presupuesto en Salud (7, 8, 10).

El estado de Nayarit se encuentra entre los estados con mayor frecuencia de consumo consuetudinario de etanol a nivel nacional y esto podría ser un factor importante para el desarrollo de DM2 (8).

En el estado de Nayarit se desconoce la prevalencia del polimorfismo *Taq* IA del gen DRD2 en pacientes diagnosticados con DM2 y su relación con el consumo de alcohol (8).

En la actualidad no existen estudios en la región sobre el consumo de alcohol como factor de riesgo para el desarrollo de DM2, y existe relación con el factor genético *Taq* AI DRD2. Lo que podría generar la creación de estrategias de prevención para el desarrollo de DM2 que impacten en la población.

# Justificación

La DM2 es una de las enfermedades más prevalentes en los adultos de nuestro país, ocasionando costos elevados a los individuos, las familias y al sector de salud.

El estudio de la susceptibilidad a enfermedades crónico-degenerativas y el tratamiento preventivo, es una actividad actualmente poco explorada en el territorio mexicano, por lo que la investigación científica y la generación de conocimiento sobre las posibles asociaciones alélicas a enfermedades existentes o susceptibilidad a ellas, también ayudará a tener una amplia visión de la historia natural de la enfermedad, y así una mejor prevención, que representará un alto ahorro al presupuesto federal y estatal en materia de salud.

El factor genético asociado con adicción al etanol puede ser una explicación importante al elevado porcentaje de individuos que consumen altas cantidades de alcohol que reporta la ENA.

Si el factor genético (gen DRD2) se encuentra asociado con alto consumo de etanol y éste con desarrollo de DM2, esto ayudará a implementar estrategias preventivas considerando estos factores para disminuir o retrasar la aparición de la enfermedad.

En el estado de Nayarit se desconoce la prevalencia del polimorfismo *Taq* IA del gen DRD2 en pacientes diagnosticados con DM2 y su relación con el consumo de alcohol.

# Material y Métodos

Se realizó un estudio de casos y controles, donde se involucraron usuarios que acudieron a la consulta externa de las unidades médicas de primer y segundo nivel de atención de los Servicios de Salud de Nayarit, durante el periodo de febrero 2016 a junio del 2016.

 A cada individuo se aplicó una historia clínica general, donde se obtuvieron datos clínicos, antropométricos, antecedentes personales patológicos. Se interrogó sobre el consumo de alcohol (anterior y actual), y en la exploración física se incluyó somatometría (incluyendo peso, talla, IMC, circunferencia de cintura) y toma de muestra de sangre venosa para análisis en laboratorio (perfil de lípidos y PCR-RFLP´S).

## Análisis estadístico

Se aplicaron las pruebas estadísticas Ji cuadrada para diferencia de frecuencias, T-student para variables cuantitativas, mediante Software SPSS V. 18.0

El tamaño de muestra se calculó con el programa EPIDAT 4, para casos y controles con una n= 70 para casos y n= 140 para controles para una n total= 300. Relación de 2:1 (control:caso).

# Resultados

## Demográficos

Se incluyeron 210 individuos adultos del estado de Nayarit, de los cuales 70 individuos (33 hombres y 37 mujeres) tuvieron diagnóstico de DM2 y 140 (68 hombres y 72 mujeres) individuos que corresponden al grupo control. La edad promedio del grupo control fue de 49±14 años, y para los pacientes con DM2 50±7 años sin diferencia significativa (p = 0.446) (Tabla 1). Con respecto al IMC, el promedio para el grupo control fue 31±6kg/m2 y para el grupo DM2 31.3±6 kg/m2 sin diferencia significativa (p = 0.687). Se clasificó a los individuos por IMC sin encontrar diferencia significativa en sus diferentes categorías. Sin embargo, predominó la obesidad en ambos grupos de estudio, con el 50% del grupo control y el 53% del los diabéticos (Tabla 1).

Tabla 1. Datos demográficos.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Control | DM2 | p |
| **n** | 140 | 70 |  |
| **Edad (años)** | 49 ± 14 ( 20 - 84) | 50 ± 7 (31 – 77 ) | 0.446 |
| **Femenino/masculino** | 68/72 | 37/33 | 0.431 |
| **IMC (kg/m2)**  | 31 ± 6 (20-55) | 31.3 ± 6 (21.8-54) | 0.6874 |
| **Normopeso n (%)** | 16 (11) | 3 (4) | 0.88 |
| **Sobrepeso n (%)** | 52 (37) | 29 (41) | 0.547 |
| **Obesidad** |  |  |  |
| **I n (%)** | 45 (32) | 24 (34) | 0.775 |
| **II n (%)** | 15 (10) | 8 (11) | 0.875 |
| **III n (%)** | 12 (8) | 6 (8) | 1 |

***Índice de masa corporal Casos-controles*** (Promedio ± Dsv-est. ( Min – Max )***.***

## Bioquímicos

Con respecto a niveles de glucosa en sangre. La glicemia basal en el grupo DM2 presentó un promedio de 201±50mg/dL y en controles 85±13mg/dL con diferencia significativa (p <0.0001). Para hemoglobina glicosilada (HbA1C) en el grupo DM2 fue de 9.2±2.2% y 5.8±0.4% en controles, con diferencia significativa (p = 0.001).

Respecto del perfil de lípidos, para resultados de colesterol total (C-Total), el grupo DM2 presentó un promedio de 207±52mg/dL, y para el grupo control 202±51mg/dL sin diferencia significativa (p = 0.436). Con respecto a triglicéridos se observó una mayor concentración en el grupo DM2 con promedio de 207±52mg/dL en contraste con el grupo control con un promedio de 165±113 mg/dL, sin diferencia significativa (p = 0.015). En colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) para DM2 un promedio de 39±13mg/dL y para controles 40±10mg/dL, sin diferencia significativa (p = 0.665). Y para colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) en DM2 150±49mg/dL y 140±48mg/dL para grupo control, sin diferencia significativa (p = 0.115). (Tabla 2).

Por otra parte, no se encontró diferencia significativa en aspartato amino-transferasa (AST), con un promedio en DM2 de 35±18U/mL, y para controles 32±35U/mL sin diferencia significativa (p = 0.0613), pero sí se encontró significancia con respecto a alanina amino-transferasa (ALT), con un promedio de 36±11U/mL para el grupo DM2 contrastado con de 27±22U/mL del grupo control (p = 0.016). De igual manera, se observó una concentración elevada de GGT en DM2 con un promedio de 73±68U/mL, contrastado con 35±40U/mL de los controles, con diferencia significativa (p = 0.001) (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados bioquímicos por grupo de estudio.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Controles** | **DM2** | **p** |
| **Glucosa (mg/dL)** | 85 ± 13 ( 53 - 105) | 201 ± 90 (68 – 596) | .000 |
| **HbA1C (%)** | 5.8 ± 0.4 (5.2 - 6.7) | 9.2 ± 2.2 ( 5 – 15.2) | .001 |
| **Colesterol (mg/dL)** | 202 ± 51 (45 - 348) | 207 ± 52 ( 96 – 344) | .436 |
| **Triglicéridos (mg/dL)** | 165 ± 113 (42 - 737) | 204 ± 150 (59 – 912) | .015 |
| **C-HDL (mg/dL)** | 40 ± 10 (15 - 70) | 39± 13 ( 16 – 70) | .665 |
| **C- LDL (mg/dL)** | 140 ± 48 (48-318) | 150 ± 49 (21-287) | .115 |
| **AST (U /mL)** | 32 ± 35 (7-212) | 35 ± 18 (10-101) | .613 |
| **ALT (U /mL)** | 27 ± 22 (5-117) | 36 ± 11 (20-74) | .016 |
| **GGT (U /mL)** | 35 ± 40 (6-197) | 73 ± 68 (22-290) | .001 |

Los resultados se expresan en (Promedio ± Dsv-est. ( Min – Max )***.***

## Consumo de etanol

Se observó que el grupo DM2 presentó la frecuencia de exposición más alta con el 81%, en contraste con el 49% de los controles (p < 0.0001). Ambos grupos de estudio comenzaron a consumir alcohol en promedio a los 20 años de edad (p = 0.534).

Con respecto al número de bebidas por ocasión, para el grupo DM2 fue un promedio de 12±13 bebidas, y en controles 9±6 bebidas, sin diferencia significativa (p = 0.364). Con respecto al número de bebidas por semana, se encontró mayor consumo por parte de DM2 con un promedio de 31±28 bebidas, en contraste con el grupo control con 13±7 bebidas (p = 0.016). La cantidad de gramos consumidos por semana fue significativamente mayor en DM2 con un promedio de 504±711g/semana; con un máximo de 2550±175g/semana, en contraste con controles con un promedio de 174 g/semana y un máximo de 480g/semana (p = 0.008). Se observó que el grupo DM2 consumieron en promedio 24.6 años etanol previo al diagnostico de DM2, y posterior al diagnostico de DM2 han continuado el consumo en promedio 8.6 años (Tabla 3).

Tabla 3. Exposición y consumo de etanol.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Control** | **DM2** | **p** |
| **Exposición a etanol n ( % )** | 68 (49) | 57 (81) | <0.0001 |
| **Edad de inicio** | 20 ± 7 (12-48) | 19 ± 7 (4–55 ) | 0.647 |
| **Años de consumo** | 22 ± 13 ( 1 - 54) | 24 ± 12 (1–49 ) | 0.534 |
| **Número de bebidas por ocasión** | 9 ± 6 ( 1– 30) | 12 ± 13 (1–72) | 0.364 |
| **Número de bebidas por semana** | 13 ± 7 ( 5–12) | 31 ± 28 (1-180 ) | 0.016 |
| **g etanol / semana** | 175 ± 91 (48-480) | 504 ± 711 ( 14–2556 ) | 0.008 |
| **Años de consumo al Dx de DM2** | N/A | 24.6 ± 10.2 (6 – 50) | 0.000 |
| **Años de consumo con Dx de DM2** | N/A | 8.6 ± 6.4 (1–22) | .000 |

**(Promedio ± Dsv-est. ( Min – Max )*.***

Se encontró asociación de riesgo con respecto al consumo de alcohol y el desarrollo de DM2, se obtuvo un OR de 7.4 con un IC 95% = 3.57-15.3 y una p < 0.0001 (Tabla 4).

Tabla 4. Asociación del consumo de etanol con DM2.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Consumo de etanol** | **Control****n (%)** | **DM2****n (%)** | **OR (IC 95%)** | **p** |
| **NO** | 72 (51) | 13 (19) | **7.40 (3.57-15.3)** | **<0.0001** |
| **SI** | 68 (49) | 57 (81) |
| **Total** | 140 | 70 |

(Promedio ± Dsv-est. ( Min – Max ).

## Genotipos y consumo de alcohol

La frecuencia de alelos se analizó de manera general, pero no se encontró diferencia significativa (p =0.886) (Tabla 5).

Tabla 5. Prueba Chi cuadrada en grupos de estudio.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Controles** | **DM2** | **p** |
| **A1A1** | 29 | 16 | 0.886 |
| **A1A2** | 75 | 37 |
| **A2A2** | 36 | 17 |
| **A1** | 47.5% | 49% | 0.831 |
| **A2** | 52.5% | 51% |
| **TOTAL** | **140** | **70** |  |

Al obtener estos resultados, se optó por su análisis en subgrupos; controles consumidores, no consumidores y diabéticos consumidores, no consumidores.

Se encontró una alta frecuencia significativa (p = 0.048) de homocigotos A1A1 en DM2 consumidores de etanol, por sobre los controles consumidores, controles no consumidores y DM2 consumidores. Por otro lado, la frecuencia más elevada de homocigotos A2A2 (p = 0.009) en el grupo control de no consumidores.

Con respecto a la frecuencia de alelos determinada para el grupo control (no consumidores de etanol) fue; A1 = 45% y A2 = 55%, para DM2 no consumidores A1 = 50% y A2 = 50%, y para ambos grupos de consumidores una frecuencia de A1 = 49% y A2 = 51% (p =0.94%) (Tabla 6).

Tabla 6. Análisis de genotipos por subgrupos.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **CONTROLES NO / ETOH** | **CONTROLES SÍ / ETOH** | **DM2 NO / ETOH** | **DM2 SÍ / ETOH** | **p** |
| **A1A1** | 11 | 11 | 3 | 13 | 0.0486 |
| **A1A2** | 45 | 45 | 7 | 30 | 0.0021 |
| **A2A2** | 16 | 12 | 3 | 14 | 0.0093 |
| **TOTAL** | 72 | 68 | 13 | 57 | <0.0001 |
|  |  |  |  |  |  |
| **A1** | 47% | 49% | 50% | 49% | 0.94 |
| **A2** | 53% | 51% | 50% | 51% |

Se analizó la frecuencia del alelo A1 con base al consumo de etanol en gramos, se encontró una frecuencia significativa en consumidores menores a 60 g con un 59% del grupo control versus 37.5% de DM2 (p = 0.002). Para consumidores de 60 – 99 g la frecuencia se encontró de manera más baja, con el 36% en DM2 y 20% en controles (p = 0.01). En consumidores de 100-199 g, no se encontró predominio del alelo en ambos grupos de estudio, con una frecuencia del 50% (p = 1). Para consumidores de 200 – 299 g, la frecuencia más alta se observó en DM2 con 75% en contraste con 37.5% del grupo control (p = 9.03^-5). Para un consumo mayor o igual a 300 g la frecuencia más elevada se observó en DM2 con 68% en contraste con 33.3% del grupo control (p = 3.71^-5) (Tabla 7).

Tabla 7. Frecuencia de alelos y consumo de etanol en gramos.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **g de EtOH**  | **Controles**  | **DM2**  | **p** |
|  | **A1A1**  | **A1A2**  | **A2A2**  | **A1**  | **A2**  | **A1A1**  | **A1A2**  | **A2A2**  | **A1**  | **A2**  |  |
| **<60**  | 7  | 12  | 3  | 59%  | 41%  | 4  | 4  | 8  | 37.5%  | 62.5%  | **0.002** |
| **60-99**  | 0  | 11  | 1  | 20%  | 80%  | 2  | 1  | 4  | 36%  | 64%  | **0.01** |
| **100-199**  | 1  | 17  | 1  | 50%  | 50%  | 1  | 14  | 1  | 50%  | 50%  | **1** |
| **200-299**  | 1  | 4  | 3  | 37.5%  | 62.5%  | 4  | 1  | 1  | 75%  | 25%  | **\*<0.001** |
| **>300**  | 1  | 4  | 4  | 33.3%  | 66.6%  | 4  | 6  | 2  | 68%  | 42%  | **\*\*<0.001** |

**\***= 9.03^-8 **\*\***= 3.714^ -5

# Discusión

La edad promedio de los pacientes concuerda con la edad de diagnostico de DM2 (>45 años) establecida. Un diagnostico a esta edad es considerado tardío y sus complicaciones serían de mayor consideración, a pesar de ello un diagnostico temprano no aumenta la probabilidad a no presentar complicaciones, por el contrario, a mayor tiempo presente mayores probabilidades de tener complicaciones menores (26, 27).

Los resultados conforme al patrón de consumo de etanol, muestran elevada frecuencia de ingesta perjudicial, por semana y día de consumo. Esto concuerda con lo reportado para Nayarit como lo estipuló la ENA 2008 (8). Por otra parte, los resultados sugieren la carencia de un control dietético o un control deficiente por parte del paciente con DM2; ya que a pesar que han sido diagnosticados, continúan con un consumo elevado de etanol; al que no se ha disminuido. Lo que sugiere que el consumo de alcohol, ha sido uno de los factores más influyentes en el desarrollo de la enfermedad, al acompañar a la mayoría de los pacientes antes de la presentación de la misma.

Por otro lado, con respecto a la exposición al etanol, se presentó una frecuencia más alta que en estudios previos realizados en el estado de Nuevo León, donde los pacientes con DM2 alcanzaron una frecuencia del 62%, y un predominio del consumo dañino (28). Con respecto a los gramos de etanol obtenidos, un estudio realizado en consumidores de la zona centro oeste de México, registró un patrón de consumo semanal de 749 g en mujeres y 1113 g para hombres, los resultados obtenidos no pueden ser del todo equiparables con los obtenidos en éste estudio, debido a que no se documentó ningún paciente diabético, pero es de utilidad para observar el patrón de consumo que conlleva a un daño hepático (cirrosis) (29).

La asociación del consumo de etanol y riesgo de desarrollar DM2 obtuvo un OR de 7.4 significativo, el cual es mayor a un estudio de cohorte realizado en Australia, en el año 2006 (RR de 5.21) buscando la asociación de la cantidad de alcohol ingerido por semana y el desarrollo de DM2 (30).

Los resultados obtenidos son discordantes con lo reportado en Estados Unidos durante el año 2004 (31), ya que no se encontró disminución al desarrollo de DM2 con base al consumo de alcohol. Por el contrario, el consumo de alcohol aumenta la probabilidad al desarrollo de DM2 en la población de estudio, registrado en el numero de bebidas por semana (32), y el consumo >60g/día (33) aumentó la probabilidad al desarrollo de la enfermedad, como lo registraron en distintos estudios(34). De igual manera, un meta-análisis realizado en población japonesa determinó un RR de 1.43 para un consumo de alcohol de 69g/día (35) Lo que sugiere la influencia de diferentes factores contemporáneos que inciden al aumento del riesgo.

Se observó que al consumir una cantidad aproximada a los 500 g/semana durante 24 años los pacientes desarrollan DM2. La frecuencia de exposición al alcohol en controles es similar a la reportada en la encuesta nacional de adicciones 2008, lo cual sugiere que en este estudio el grupo control es consistente para contrastar el factor de consumo de alcohol en población generalizada a nivel nacional (8).

Con respecto del alelo A1; los resultados muestran alta frecuencia de éste en ambos grupos pero sin diferencia significativa entre ellos. Cuando se analiza el factor genético con base a la cantidad de consumo de etanol, se observó que quienes consumían >200g y que además desarrollaron DM2, el 75% de ellos son portadores del alelo A1, lo cual concuerda con estudios realizados en caucásicos, donde se observó que pacientes consumidores de 300 g / ocasión, eran portadores del alelo A1 (24, 34-36). Por otro lado un estudio realizado en Estados Unidos documentó una frecuencia del 77% en población alcohólica y 72% en no alcohólicos, así como un RR = 8. Sin embargo, no se argumenta la cantidad de consumo de etanol y la presencia de pacientes diabéticos (37).

En el estudio se confirmó que la alta ingesta de etanol es un factor ambiental de gran incidencia en pacientes que desarrollaron DM2, de igual manera; la alta frecuencia del alelo A1 estuvo mayoritariamente presente en población diabética con un consumo superior a los >200g por ocasión.

# Conclusiones

* El consumo de etanol se encontró asociado al desarrollo de DM2 en esta muestra de población. El polimorfismo *Taq* IA DRD2 (rs1900497) se encontró relacionado con un alto consumo de etanol en quienes desarrollaron DM2.
* En ambas poblaciones de estudio predominó la obesidad. En pacientes con DM2 se determinó un mal control de la glucemia y presentó alteración de la función hepática.
* Se determinó que el 81% de los individuos con DM2 analizados consumieron etanol con un consumo de 31 bebidas por semana.
* No se encontró diferencia significativa en la frecuencia de alelos y genotipos en ambos grupos de estudio.

# Referencias bibliográficas

1. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. Oman Med J. 2012;27(4):269–273
2. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diabetes Care. January 2010 vol. 33 no. Supplement 1 S11-S61
3. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus: present and future perspectives. Nature Reviews endocrinología 8;8(4):228-36
4. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. In: salud MPyadl, ed. México: SSA; 2010
5. World Health Organization Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, , 2012.
6. International Federation of Diabetes. Diabetes Atlas, 5th edition, 2012
7. World Health Organization. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000-2012. Geneva
8. Secretaría de Salud, Boletín epidemiológico Diabetes Mellitus tipo 2 Primer trimester-2013. In: Direccion general de epidemiología. ed. México: SSA; 2013.
9. Encuesta nacional sobre las adicciones 2008. Instituto Nacional de Salud Pública. 2008 Primera edición 61-63.
10. Rodríguez Bolaños, et al. Costos directos de atención médica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México: análisis de microcosteo.Rev Panam Salud Publica. 2010;28(6); 412-20)
11. Ajani UA, Hennekens CH, Spelsberg A, Manson JE. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among US male physicians. Arch Intern Med. 2000;160:1025–30
12. Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA., Willett WC, Laporte RE Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. British Medical Journal. 1995;310(6979):555–559
13. BARQUERA S, et al. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, 2000-2012. Salud pública Méx, Cuernavaca , v. 55, supl. 2, p. S151-S160, 2013 .
14. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, Rehm J.2009. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 32:2123-2132
15. Kim JY, et al, Chronic Ethanol Consumption-induced Pancreatic -Cell Dysfunction and Apoptosis through Glucokinase Nitration and Its Down-regulationThe Journal of Biological Chemestry. (2010). Vol. 285, No. 48, pp. 37251–37262
16. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) Global Information System on Alcohol and Health (GISAH): Patterns of consumption 2013. (Accessed Acceso: 27-09-2015., 2015, at http://gamapserver.who.int/gho/interactive\_charts/gisah/drinking\_patterns/atlas.html )
17. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2011 (Accessed Acceso: 27-09-2015., 2015, at http://www.who.int/substance\_abuse/publications/global\_alcohol\_report/msbgsruprofiles.pdf)
18. Delis F, Rombola C, Bellezza R, et al. Regulation of ethanol intake under chronic mild stress: roles of dopamine receptors and transporters. Frontiers in Behavioral Neuroscience. 2015;9:118.
19. Noble EP. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. Eur Psychiatry. 2000;15:79–89.
20. Spronk, D.B., Van der Schaaf, M.E., Cools, R. et al. Psychopharmacology (2016) 233: 199.
21. Celorrio D, Muñoz X, Amiano P, Dorronsoro M, Bujanda L, Sánchez MJ, Molina-Montes E, Navarro C, Chirlaque MD, MaríaHuerta J, Ardanaz E, Barricarte A, Rodriguez L, Duell EJ, Hijona E, Herreros-Villanueva M, Sala N, Alfonso-Sánchez MA, de Pancorbo MM.Alcohol Alcohol. 2016 May;51(3):258-67
22. Villalba K, Devieux JG, Rosenberg R, Cadet JL.Behav Brain Funct. 2015 Aug 27;11:25.
23. Wang F, Simen F, Arias A, Lu QW, Zhang H. A large-scale meta-analysis of the association between the ANKK1/DRD2 Taq1A polymorphism and alcohol dependence. Hum Genet. 2013 Mar ;132(3):347-58
24. Noble EP. The D2 Dopamine Receptor Gene Alcohol , Volume 16 , Issue 1 , 33 – 45
25. Noble EP. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. Eur Psychiatry. 2000;15:79–89.
26. Encuesta Nacional de Salud y nutrición 2012, resultados por entidad federativa, Instituto Nacional de Salud Pública, 2013 Primera edición electrónica 2013
27. Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. Diabetes Care. 2003;26(11):2999–3005.
28. Solís A, Alonso M, López K. PREVALENCIA DE CONSUMO DE ALCOHOL EN PERSONAS CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2, Revista Electrónica en Salud Mental, Alcohol y Drogas, vol. 5, núm. 2, 2009, pp. 1-13
29. Campollo O, Martínez M, Valencia J, Segura J-Ortega. Drinking patterns and beverage preferences of liver cirrhosis patients in Mexico. 2001 Feb; 36 (3): 387-98.
30. Encuesta Nacional de Salud 2000, Instituto Nacional de Salud Pública 2000.
31. Zarate A. Diabetes mellitus in Mexico. Diabetes Care 1991 14 (7), pp.672-675.
32. Howard A, Armsten j, Gourevitch M. Effect oh Alcohol Consumption on Diabetes Mellitus. Ann Intern Med 2004; (140):211-219
33. Liang W, Chikritzhs T. Alcohol Consumtion, during Adolescence and Risk of Diabetes in Young Adulthood.BioMed Research International 2014(2014):6
34. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol Consuption and the Risk oh 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 (13): 1804-1812
35. [Blum K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blum%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1969501), [Noble EP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Noble%20EP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1969501), [Sheridan PJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sheridan%20PJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1969501), [Montgomery A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Montgomery%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1969501), [Ritchie T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ritchie%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1969501), [Jagadeeswaran P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jagadeeswaran%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1969501), [Nogami H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nogami%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1969501), [Briggs AH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Briggs%20AH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1969501), [Cohn JB](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cohn%20JB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1969501). Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. [JAMA.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1969501) 18;263(15):2055-60.
36. Hodge AM, English DR, O’Dea K, Giles GG. Alcohol intake, consumption pattern and beverage type, and the risk of type 2 diabetes. Diabetic Medicine. 2006;23:690–697.
37. Guigas B, de Leeuw van Weenen JE, van Leeuwen N, et al. Sex-specific effects of naturally occurring variants in the dopamine receptor D2 locus on insulin secretion and Type 2 diabetes susceptibility. Diabetic Medicine 2014;31:1001-8.