



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NAYARIT
Coordinación de la Maestría en Salud Pública
Generación 2013

Patrón de consumo de alcohol en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y su asociación con el alelo A1 Taq I del gen DRD2 (rs1800497)

Trabajo recepcional para obtener el grado de

MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA
Área: Salud comunitaria
Modalidad: Tesis

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NAYARIT



SISTEMA DE BIBLIOTECAS

Aspirante: Claudia Karina Vázquez Herrera

Director: Dr. en C. Eloy Alfonso Zepeda Carrillo
Codirector: Dr. en C. Aurelio Flores García
Asesor: Dr. Jorge Fausto Bustamante Martínez

Junio / 2015

Este trabajo se desarrolló en el laboratorio de investigación en enfermedades crónico-degenerativas del área de la Salud de la Universidad Autónoma de Nayarit. Se recibió apoyo por parte del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), derivado del proyecto doctoral para el Dr. Eloy A. Zepeda Carrillo. Además se contó con el apoyo del Programa Integral de Fortalecimiento de la Calidad en Instituciones Educativas (PROFOCIE) 2014.

Agradecimientos

A mi padre, Gabriel Vázquez Rentería (finado)

Por enseñarme los valores de la responsabilidad, del respeto y la honestidad, y por inculcar en mí la importancia de la formación académica.

A mi madre Elia Herrera Martínez

Por tus palabras sabias y oportunas en todo momento y por ser un apoyo incondicional para mí.

A mis hermanos Miriam, Lupita, Cindy y Brando y a mi sobrino Bryan, por su comprensión y por escucharme cada vez que hablaba de mi tesis.

A la coordinación de la Maestría en Salud Pública y a sus maestros por sus aportaciones, su conocimiento y por facilitar mi aprendizaje.

A mis compañeros de generación 2013 de la Maestría en Salud Pública de la Universidad Autónoma de Nayarit, por coincidir en este espacio de tiempo conmigo, por su amistad, su comprensión y su apoyo en los momentos difíciles.

A todos mis compañeros de trabajo de los Servicios de Salud de Nayarit de San Blas y del dpto. de Epidemiología de la Jurisdicción #1 Tepic, por su apoyo en un trabajo tan significativo para mi vida profesional.

Al Dr. En C Eloy A. Zepeda Carrillo y Dr. En C. Aurelio Flores García, por todo el tiempo, esfuerzo que me dedicaron durante estos dos años para realizar este trabajo recepcional de tesis.

Índice

Capítulo	página
Resumen	1
1. Marco teórico	2
1.1 El consumo de alcohol como riesgo para el desarrollo de DM2	2
1.2 Los efectos del alcohol sobre el metabolismo de la glucosa	3
1.3 Genética y adicción al alcohol	4
1.4 Dopamina y circuito de recompensa	6
1.5 Absorción, metabolismo y eliminación del alcohol	7
1.6 Patrón de consumo de alcohol	7
1.7 Diabetes Mellitus Tipo 2	8
1.8 Consideraciones genéticas de la DM2	9
1.9 Diagnóstico de la DM2	10
1.10 Complicaciones de la DM2	10
1.11 Tratamiento de la DM2	12
1.12 La investigación traslacional en la diabetes mellitus tipo 2	14
2. Antecedentes	15
3. Planteamiento del problema	17
4. Pregunta de investigación	18
5. Justificación	18
6. Objetivos	20
6.1 Objetivo general	20
6.2 Objetivos específicos	20

7. Hipótesis	20
8. Metodología	21
8.1 Tipo de estudio	21
8.2 Universo de estudio	21
8.3 Tamaño de la muestra	21
8.4 Criterios de inclusión	21
8.5 Criterios de exclusión	22
8.6 Criterios de eliminación	22
9. Material y métodos	22
9.1 Diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2	22
9.2 Patrón de consumo de alcohol	23
9.3 Polimorfismo Taq I A del gen <i>DRD2</i>	24
9.4 Enfermedad hepática / daño hepático	25
9.5 Análisis estadístico	25
9.6 Aspectos éticos y legales considerados para esta investigación	26
10. Costos de la investigación	26
11. Resultados	27
11.1 Patrón de consumo de alcohol	28
11.2 Polimorfismo Taq I A <i>DRD2</i>	34
12. Discusión	35
13. Conclusiones	40
13.1 Limitaciones y sesgos	40
14. Referencias bibliográficas	41
15. Anexos	47

Anexo 1. Consentimiento informado.....	47
Anexo 2. Recolección de datos	48
Anexo 3. Litros de etanol per cápita por país.....	49
Anexo 4: Frecuencia del polimorfismo en población mundial.....	50
Anexo 5. Registros del protocolo de investigación en la Universidad Autónoma de Nayarit	51
Anexo 4. Oficios a los SSN solicitando autorización para realizar la investigación.....	53
Anexo 6. Oficios del comité de bioética del HGT Antonio González Guevara de los SSN.....	55

Índice de cuadros

Cuadro 1 Patrones de consumo de alcohol	8
Cuadro 2 Cálculo de la muestra	21
Cuadro 3 Cálculo de gramos de etanol por bebida	23
Cuadro 4 Amplificación por PCR del fragmento polimórfico del gen <i>DRD2</i>	24
Cuadro 5 Protocolo de amplificación en termociclador TECHNE TC-4000	24
Cuadro 6. Protocolo de reacción	25
Cuadro 7 Costos de la investigación	27
Cuadro 8 Datos generales.....	28
Cuadro 9 Patrón de consumo de etanol.....	28
Cuadro 10 Consumo de alcohol y su asociación con DM2	31
Cuadro 11 Consumo de más de 60 g de etanol y su asociación con DM2	31
Cuadro 12 consumo de más de 100 g de etanol y su asociación con DM2	32
Cuadro 13 Consumo de más de 200 g de etanol y su asociación con DM2	32
Cuadro 14 consumo de más de 300 g de etanol / DM2	33
Cuadro 15 Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo <i>Taq I A1 DRD2</i>	35

Índice de figuras

Figura 1 Patrón de consumo de alcohol en mujeres	29
Figura 2 Patrón de consumo de alcohol en los hombres	29
Figura 3 Consumo de etanol por semana en etapas.....	30
Figura 4 Electroforesis en gel de agarosa al 2% del producto de PCR de 310 pb del gen <i>DRD2</i>	33
Figura 5 Electroforesis en gel de agarosa al 2% de los productos de digestión con <i>Taq I</i> del fragmento de 310pb del gen <i>DRD2</i>	34
Figura 6 Litros de alcohol puro per cápita por país	49
Figura 7 Frecuencia del polimorfismo <i>Taq I</i> A1 en la población global	50

Abreviaturas

ADA	Sociedad Americana de Diabetes
ADH	Alcohol deshidrogenasa
ALDH	Aldehído deshidrogenasa
ALT	Alanina aminotransferasa
ALP	Fosfatasa alcalina
ARB	Bloqueador del receptor de la angiotensina
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
AST	Aspartato aminotransferasa
AVISA	años de vida saludable perdidos
CHRM2	Receptor colinérgico muscarínico
CYP2E1	Citocromo P450 2E1
dL	Decilitro
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DRD2	Receptor de dopamina D2
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
ENA	Encuesta nacional de adicciones
ENSANUT	Encuesta nacional de salud y nutrición
GCK	Glucoquinasa
GGT	Gama glutamiltransferasa
g	Gramo
HAS	Hipertensión arterial esencial
HbA1	Hemoglobina glicada.
HDL	Lipoproteína de alta densidad
IMC	Índice de masa corporal
IRS	Sustrato del receptor de insulina 2
Kg	Kilogramo

L	Litro
LDL	Lipoproteína de baja densidad
µg	Microgramo
mg	Miligramo
mL	Mililitro
µmol	Micro mol
mmol	Mili mol
NAD	Dinucleótido de nicotinamida y adenina
NADH	Dinucleótido de nicotinamida y adenina reducida
ng	Nanogramo
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPRM1	Receptor opioide M1
PPARs	Receptor activado por proliferador de peroxisomas
RI	Resistencia a la insulina
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SNP	Polimorfismo de nucleótido simple
SM	Síndrome metabólico
SSN	Servicios de salud de Nayarit
VTA	Área tegmental ventral

Resumen

Antecedentes: La incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha aumentado a un ritmo alarmante en los últimos años a nivel mundial y en México. La interacción de factores genéticos y ambientales explica este incremento. Algunos estudios han encontrado asociación del consumo de alcohol con el desarrollo de la DM2 pero otros no. En otros estudios se ha encontrado asociación del polimorfismo *Taq I A* del gen *DRD2* con la adicción al alcohol. **Objetivo:** Determinar si existe asociación entre el patrón de consumo de alcohol y la DM2 así como su relación con el polimorfismo *Taq I A1 DRD2* en individuos residentes del estado de Nayarit. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles en individuos residentes del estado de Nayarit. Se incluyeron un total de 108 diabéticos y 224 controles de ambos sexos. Se utilizaron criterios de la OMS para determinar el patrón de consumo de alcohol, los criterios de la NOM-015-SSA2-2010 para el diagnóstico de DM2 y se determinaron los polimorfismos genéticos *Taq I A DRD2* a través de PCR-RFLPs. **Resultados:** El patrón de consumo del grupo DM2 es de riesgo, en promedio consumen 200 g de etanol por día de consumo y 418 g a la semana. El grupo control consumía 120 g de etanol por día típico de consumo y 165 g a la semana. Se encontró asociación del patrón de consumo de alcohol con DM2 al consumir 100 g de etanol por semana con OR 2.1 IC (1.012-4.522) $p=0.034$. Con un consumo de más de 200 g de etanol el OR= 2.8 IC (1.193-6.943) $p=0.014$ y con 300 g de etanol por semana el OR= 5.7 IC (1.784-18.495) $p=0.001$. La frecuencia del alelo A1 fue de 51% en la población estudiada; la frecuencia en el grupo DM2 fue de 47% y en el grupo control de 53%. No hubo equilibrio de Hardy Weinberg por lo que no se realizaron análisis de asociación con el polimorfismo y la DM2. **Conclusiones:** El patrón de consumo del grupo DM2 es de riesgo, en promedio 14 bebidas por ocasión, y comparado con el grupo control los DM2 consumen el doble de gramos de etanol por semana. Si hay asociación del patrón de consumo con la DM2 con 100 g de etanol por semana.

1. Marco teórico

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno multifactorial, porque en su patogenia hay interrelación muy estrecha de factores genéticos y del estilo de vida. La identificación de las variaciones genéticas y de los factores ambientales que predisponen a la aparición de la DM2 o protegen contra ella, es esencial para predecir el riesgo de la enfermedad, diseñar estrategias preventivas y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Los intentos de identificar los genes de susceptibilidad obligan a contar con muestras de tamaño muy grande y los resultados positivos pueden depender de las etnias, criterios de selección y de análisis estadísticos. Los estudios de asociación, que analizan la influencia potencial de los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) en un fenotipo particular, proporcionan información nueva sobre los genes que participan en la patogenia de estas enfermedades comunes. La Genómica en la salud pública implica la aplicación de los avances de la genética humana y la biología molecular para mejorar la salud pública con prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades.

En la actualidad se reconoce que las poblaciones no son genéticamente homogéneas y los programas y políticas que incorporan las diferencias en la susceptibilidad individual a la enfermedad y la respuesta al tratamiento ofrecen nuevas oportunidades que son complementarias al enfoque tradicional de la salud pública. Implícito en las diversas definiciones de la genómica para la salud pública es el reconocimiento de que todas las características humanas son el resultado de los efectos combinados de los genes y el medio ambiente¹.

1.1 El consumo de alcohol como riesgo para el desarrollo de DM2

Estudios sobre la relación entre consumo de alcohol y el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) publicados en los últimos años han arrojado resultados interesantes. El consumo crónico de alcohol es conocido como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DM2, caracterizado por alteración de la homeostasis de la glucosa y resistencia a la insulina, demostrado por diversos estudios^{2,3}. Esto se puede explicar porque el metabolismo hepático de grandes

cantidades de alcohol produce un exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) los cuales conducen a la disfunción de las células beta del páncreas; la producción de ROS es uno de los primeros eventos de intolerancia a la glucosa, debido a que las células beta son muy sensibles al estrés oxidativo. La hiperglucemia crónica induce apoptosis de las células beta, asociado con la desregulación de la glucoquinasa (GCK) y mediado por ROS. Estas alteraciones participan en los procesos fisiopatológicos de inflamación, apoptosis, actividad enzimática y expresión génica. La insulina inducida por óxido nítrico conduce a nitración de la GCK y está implicado en la pobre respuesta a la glucosa y apoptosis de células beta del páncreas, esto produce ubiquitinación de la GCK que conduce a desregulación de la homeostasis de glucosa que provoca apoptosis de las células β del páncreas y DM2⁴. En un ensayo clínico, las personas que consumían grandes cantidades de alcohol tenían alteración en la producción de insulina y homeostasis de la glucosa y cuando se disminuyó la ingesta de alcohol lograron modificar el riesgo de DM2⁵. Otro estudio realizado en más de 12 mil individuos consumidores de alcohol concluyó que los hombres que tenían un patrón de consumo de alcohol de riesgo (>5 bebidas) tenían mayor prevalencia de DM2⁶.

1.2 Los efectos del alcohol sobre el metabolismo de la glucosa

Los efectos del alcohol sobre el metabolismo de los hidratos de carbono son complejos, algunos están directamente relacionados con la influencia del alcohol o de sus productos metabólicos (acetaldehído y acetato), pero otros están relacionados con un aumento de la relación dinucleótido de nicotinamida y adenina reducida (NADH) y dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) inducido por el alcohol dentro de la célula del hígado. Este es el resultado de la oxidación del alcohol a acetaldehído y de acetaldehído a acetato por deshidrogenasas. La consecuencia de este cambio es la inhibición de la actividad del ciclo del ácido cítrico y de β -oxidación de los ácidos grasos, mientras que es favorecida la conversión de pirúvato a lactato. El aumento de la relación NADH / NAD contribuye a la inhibición de la gluconeogénesis. Después del consumo de 48

g de alcohol (4 bebidas), la gluconeogénesis hepática disminuye aproximadamente un 45%⁷. Normalmente, cuando la escasez de glucosa es inminente, se produce glucosa a partir de las reservas de glucógeno en el hígado, pero la glucogenólisis se ve afectada también por el alcohol. La producción de glucosa hepática disminuye 12% después del consumo de una cantidad moderada de alcohol; rara vez causa hipoglucemia. Sin embargo, cuando las reservas se agotan, los niveles normales de glucosa en la sangre no pueden ser mantenidos y suele producir hipoglucemia⁸.

En un entorno experimental en el que tanto la glucosa como el alcohol se administran por vía intravenosa, el alcohol resulta ser el combustible preferido a expensas de la oxidación de hidratos de carbono, lo que lleva a una disminución inicial en la utilización de glucosa y por lo tanto mayores niveles de glucosa en sangre e hiperinsulinemia⁹. Un estudio en el que se compararon los efectos de dos tipos de cerveza con el mismo contenido de alcohol pero que difieren en la composición de hidratos de carbono, ha sugerido que el desarrollo inducido por hipoglucemia reactiva se determina en gran parte por la naturaleza de los hidratos de carbono. Mientras que el componente de alcohol de la bebida inhibe la eliminación de la glucosa, el hidrato de carbono es responsable del ritmo y la amplitud del aumento de glucosa en sangre y por lo tanto la respuesta de la insulina⁹.

1.3 Genética y adicción al alcohol

La predisposición genética y factores ambientales interactúan para causar el alcoholismo. Se estima que el 50% del desarrollo del alcoholismo puede atribuirse a factores genéticos¹⁰. Además indican que el padre biológico es un factor determinante mucho mayor del alcoholismo en los hijos que el propio ambiente en que estos se desarrollan¹¹. Algunas características genéticas contribuyen con el riesgo de este problema, caracterizado por una pequeña respuesta al alcohol y necesidad de mayor consumo de este para alcanzar el efecto buscado, lo cual favorece el desarrollo del alcoholismo y durante el metabolismo hepático del alcohol se produce acetaldehído, el cual en presencia del cofactor NAD es oxidado

la acetato por la enzima aldehído-deshidrogenasa mitocondrial¹¹. Cantidades elevadas de acetaldehído producidas por el consumo de alcohol provocan estrés oxidativo, daño hepático, así como vasodilatación, broncoconstricción, náuseas y dolor de cabeza. Diversos estudios implican la presencia de varios genes que pudieran predisponer al alcoholismo^{12,13}, entre los que destacan los siguientes¹⁴:

- 1) Alteración en el locus *DRD2* del receptor D2 de dopamina.
- 2) Alteraciones en los genes que codifican las enzimas encargadas del metabolismo del alcohol. Alcohol deshidrogenasa (ADH), citocromo P4502E1 (CYP2E1) y aldehído deshidrogenasa (ALDH).
- 3) Mutaciones genéticas en el gen *OPRM1* que codifica para el receptor opiode.
- 4) Variaciones en alelos que afectan la funcionalidad del receptor para el neuropéptido (*NPR-1*).
- 5) Alteración en el gen receptor muscarínico M2 (*CHRM2*) codifica un receptor colinérgico que regula la señalización neuronal, localizado en una región del cromosoma 7, estrechamente vinculado con el alcoholismo y la depresión.

Uno de los genes que más se han estudiado con relación a adicción al consumo de alcohol es el gen receptor de dopamina D2 (*DRD2*)¹⁵⁻¹⁷. El gen *DRD2* se encuentra en el cromosoma 11 en la región q22-q23, tiene 8 exones; codifica el receptor neuronal de dopamina D2; el polimorfismo rs1800497 tiene un cambio de nucleótido C/T; el alelo T se refiere como A1 y el alelo C como A2. Este polimorfismo ha sido objeto de numerosos estudios de asociación con adicción al alcohol desde la década de los noventa con resultados controversiales¹⁸. Estudios demuestran que la frecuencia del alelo A1 fue significativamente mayor en el grupo de personas fallecidas que fueron dependientes del alcohol¹⁵; en un estudio post-mortem, el 69% de las personas dependientes del alcohol eran portadores del alelo A1 en comparación con el 20% en los controles que habían muerto por causas no relacionadas con el alcohol¹⁵. Por otra parte un meta-análisis demostró que el alelo A1 *Taq I DRD2* está asociado con la reducción de hasta un 40% en el

número de receptores cerebrales de dopamina D2¹⁹. Por lo tanto, los portadores del alelo A1 tienen que consumir mayores cantidades de alcohol con el fin de reemplazar la deficiencia de captación de dopamina en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, en comparación con los no portadores del alelo A1 Taq I. El comportamiento de beber en mayor cantidad en los portadores del alelo A1 da lugar a más riesgo de complicaciones médicas. Los altos niveles de consumo de alcohol se asocian con mayores riesgos de enfermedades, como la diabetes mellitus, cirrosis hepática, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular en algunas poblaciones del mundo. La tasa de mortalidad general en individuos dependientes del alcohol es muy alta, es decir, las personas dependientes del alcohol tienen cerca de ocho veces más probabilidades de morir durante los 10 años del período de seguimiento, en comparación con la población general. Por lo tanto, tienen las tasas de mortalidad muy elevadas y un riesgo importante de muerte prematura^{15,16}.

1.4 Dopamina y circuito de recompensa

Un circuito neural puede ser entendido como una serie de neuronas que están interconectadas y transmiten información relacionada con una función específica.

Dentro de ese circuito, la información se transmite entre las neuronas a través de procesos electroquímicos de señalización. La activación de neuronas libera neurotransmisores que se unen a proteínas específicas (receptores) de otras neuronas. Dependiendo de los neurotransmisores implicados, esta unión produce la excitación eléctrica o la inhibición de neuronas subsecuentes en el circuito. La dopamina es un neurotransmisor involucrado en un circuito llamado sistema meso límbico dopaminérgico, el cual se proyecta del área tegmental ventral (VTA) hacia el núcleo accumbens. Este circuito influye en cómo los organismos se orientan hacia los cambios del medio ambiente. Estudios sugieren que la dopamina también tiene un papel en la motivación asociada con la intoxicación aguda de alcohol; el consumo de alcohol puede ser bloqueado por inyección de bajas dosis de compuestos que interfieren con la actividad normal de la dopamina (antagonistas de dopamina) directamente dentro del núcleo accumbens^{20,21}.

1.5 Absorción, metabolismo y eliminación del alcohol

El etanol se absorbe rápido y por completo en el tubo digestivo, y es detectable en sangre en 5 minutos después de ingerirlo alcanzando máximas concentraciones en 30 a 90 minutos, un 25% entra al torrente sanguíneo desde el estómago y el 75% desde el intestino; hay factores que modifican la absorción, como consumo de alimentos, el ritmo de ingestión, la motilidad gastrointestinal, concentración de alcohol, cantidad y tipo de bebida. El etanol se desplaza fácilmente a través de las membranas celulares y entra en equilibrio rápidamente entre los tejidos y la sangre. Entre el 90 y 98% se elimina por el metabolismo hepático y el resto se excreta por riñones, pulmones y piel ^{11,22}. El metabolismo del etanol, es a través de la oxidación del etanol en acetaldehído por la enzima alcohol deshidrogenasa 1B (*ADH1B*), el acetaldehído se convierte en acetato por la aldehído deshidrogenasa (*ALDH*). El acetato es convertido en los tejidos en acetil coenzima A, y después en CO₂ y agua. La enzima que codifica el gen *CYP2E1* también es capaz de metabolizar el etanol en acetaldehído²³.

1.6 Patrón de consumo de alcohol

Debido a la gran variación internacional de este concepto, la OMS ha definido los patrones de consumo y su consecuencia a la salud con base en los gramos de alcohol consumido²⁴.

El *consumo de riesgo* es aquel patrón de consumo en el cual no existen consecuencias relacionadas con el consumo de alcohol, pero sí riesgo futuro de daño psicológico, social y físico; para determinar este patrón es importante el consumo por día y durante el fin de semana y si existen consumos elevados por ocasión de consumo aunque sea de forma infrecuente.

Consumo excesivo episódico o circunstancial (también llamado *binge drinking*) consiste en la ingesta de grandes cantidades de alcohol en un corto periodo de tiempo, ya sea una noche, un fin de semana o unas vacaciones, y reúne todos los riesgos del consumo de riesgo y de la intoxicación aguda.

Consumo perjudicial es aquel patrón de consumo que causa daño a la salud, es un consumo regular que causa problemas familiares, sociales / laborales y puede poner en riesgo la vida.

Dependencia. En este patrón de consumo la persona es incapaz de detenerse en su consumo a pesar de reconocer los efectos adversos, dado que presenta tolerancia y/o abstinencia. En esta etapa ya se presenta deterioro físico y mental²⁴.

Cuadro 1 Patrones de consumo de alcohol

Patrón de consumo	Gramos de alcohol
De riesgo	Hombres: 40 – 60 g/día Mujeres: 20 – 40 g/día
Perjudicial	Hombres: > 60 g/día Mujeres: > 40 g/día
Excesivo episódico o circunstancial (Binge drinking)	Hombres y mujeres > 60 g de alcohol
Dependencia	

Fuente: Glosario de términos de alcohol y drogas. WHO 1994.

1.7 Diabetes Mellitus Tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) comprende un grupo de trastornos metabólicos que comparten el fenotipo de la hiperglucemia. Existen varios tipos, según su causa y factores que contribuyen con la hiperglucemia; la resistencia a la insulina y la secreción anormal de ésta son aspectos centrales de su desarrollo. La DM2 se caracteriza por una menor secreción de insulina, resistencia a la insulina, por producción excesiva de glucosa por el hígado y por el metabolismo anormal de las grasas. La obesidad, en particular la central, es muy frecuente en pacientes con DM2. En su inicio, la tolerancia a la glucosa es normal, a pesar de la resistencia a la insulina, porque las células beta del páncreas aumentan su producción. Al evolucionar la resistencia a la insulina, surge hiperinsulinemia compensatoria, y cuando el páncreas no puede soportar ese estado surge la tolerancia a la glucosa, caracterizado por el incremento en el nivel de glucosa postprandial. La

disminución de secreción de insulina y el incremento de producción de glucosa por el hígado culminan en la diabetes franca con hiperglucemia en ayuno. Y por último surge insuficiencia de las células beta del páncreas. Ningún dato sugiere que los mecanismos de resistencia a la insulina en sujetos no obesos difieran de los observados en obesos diabéticos. La grasa abdominal tiene mayor tasa lipolítica y es más resistente a la insulina que la grasa de los depósitos periféricos. Se ha detectado hiperinsulinemia desde 10-20 años antes de desarrollar la DM2, lo que sugiere que el desarrollo de la enfermedad es muy lento²⁵.

1.8 Consideraciones genéticas de la DM2

La DM2 posee un fuerte componente genético, la concordancia en gemelos idénticos se sitúa entre 70 y 90%. Con ambos progenitores diabéticos, el riesgo alcanza el 40%. Se han identificado algunos genes que predisponen a DM2, como los polimorfismos vinculados en los genes que codifican para receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs), el conducto de potasio de rectificación interna expresado en células beta, el transportador de zinc expresado en las mismas células, sustrato del receptor de insulina 2 (IRS) y calpaina 10 por mencionar algunos²⁶. Otro gen estudiado relacionado con pacientes con DM2 es el receptor de dopamina D2, en particular el polimorfismo Taq I A1 del gen rs1800497. El alelo A1 se asocia con una baja densidad de receptores de dopamina D2 en neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico dopaminérgico y tanto el consumo de algunos alimentos así como el consumo de alcohol aumenta las concentraciones de dopamina en el núcleo accumbens con activación de la vía de recompensa dopaminérgica mesolímbica del cerebro, que produce el efecto de placer. En un estudio realizado solo en pacientes diabéticos, para ver asociación del polimorfismo Taq I A con eficacia a intervenciones dietéticas se encontró una alta prevalencia del alelo A1, siendo identificado en 47% de los participantes blancos y 55% en negros de los individuos diabéticos estudiados²⁷.

1.9 Diagnóstico de la DM2

El diagnóstico de DM2 se realiza según criterios de la NOM 015-2010²⁸. Suele sospecharse cuando se presentan los síntomas clásicos como poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Lo que se requiere es una cuantificación en ayuno de glucosa plasmática en sangre venosa, con un resultado de:

- 200 mg/dL o mayor (en la prueba de tolerancia a la glucosa).
- 126 mg/dL o más en ayuno, por lo menos en 2 ocasiones diferentes.
- 100-125 mg/dL se define como prediabetes.
- 80 -100 mg/ dL se considera cifra normal.

1.10 Complicaciones de la DM2

La cetoacidosis diabética y el coma hiperosmolar son las complicaciones agudas más frecuentes. Ambas se acompañan de deficiencia absoluta de insulina, depleción del volumen intravascular y anomalías del equilibrio ácido básico. Se caracteriza por la triada de hiperglucemia, cetosis y acidosis. Ocurre con una frecuencia de 4 a 8 por cada 1,000 pacientes diabéticos por año; siendo esta complicación de la enfermedad motivo del diagnóstico de DM2 en el 20% al 30% de los casos. Se define por los siguientes parámetros: pH < 7.30, glicemia > 250 mg/dL, cetonuria, bicarbonato < 15 mmol/l o mEq/L. se presenta clínicamente con polidipsia, poliuria, polifagia, náuseas, vómitos, alteración del sensorio y dolor abdominal. Dentro de los signos se encuentran: pérdida de peso, taquicardia, respiración de Kussmaul, fiebre, signos de deshidratación y aliento cetónico^{11,25}.

Retinopatía diabética. La DM2 es la primera causa de ceguera en adultos, los diabéticos tienen 25 veces más riesgo, comparados con los no diabéticos. Los mecanismos fisiopatológicos incluyen alteraciones del calibre de las venas, alteraciones micro vasculares intrarretinianas, microaneurismas y hemorragias numerosas. En respuesta hay neovascularización que constituye el sello de la retinopatía proliferativa, provocando hemorragia vítrea, fibrosis y por último desprendimiento de la retina²⁹.

Nefropatía diabética. Es la primera causa de nefropatía terminal y de las primeras causas de morbimortalidad por DM2. La patogenia está relacionada por la hiperglucemia crónica. Los mecanismos comprenden la interacción de factores solubles, alteraciones hemodinámicas en la microcirculación renal y alteraciones estructurales en el glomérulo. Ocurre hipoperfusión glomerular e hipertrofia renal, a los 10 años aproximadamente inicia la albuminuria. Es frecuente que se acompañe de hipertensión arterial^{30,31}.

Neuropatía diabética. Aparece en el 50% de los diabéticos y guarda relación con la duración de la enfermedad y el control de la glucemia; un factor adicional de riesgo es el tabaquismo. La forma más frecuente es la poli-neuropatía distal bilateral, con pérdida sensitiva distal, hiperestesias, parestesias y disestesias, dolor neurítico, que se percibe en reposo y empeora por la noche, hasta llegar a la pérdida de sensibilidad y de los reflejos^{32,33}.

Disfunción gastrointestinal / genitourinaria. La DM2 de larga evolución puede afectar la motilidad y funcionamiento del tubo digestivo (estreñimiento o diarrea), y retraso del vaciamiento gástrico, como gastroparésia³⁴. Las afecciones genitourinarias comprenden cistopatía, disfunción eréctil y disfunción sexual, dispareunia, y decremento de la lubricación vaginal³⁵.

Enfermedad cardiovascular. La DM2 es el mayor factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, pues tienen una prevalencia extremadamente elevada. Los factores de riesgo de la macroangiopatía son la dislipidemia, hipertensión, obesidad, sedentarismo y tabaquismo. Otros factores de riesgo son oligoalbuminuria, macro proteinuria, elevación de la creatinina sérica, y alteración de la función plaquetaria. Además de la coronariopatía isquémica, en los diabéticos existe incremento de la enfermedad vascular cerebral, también tienen más riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva³⁶.

Dislipidemia. El patrón más común consiste en hipertrigliceridemia y disminución de colesterol HDL. La DM2 no aumenta el colesterol LDL, pero estas partículas en los diabéticos tienen mayor poder aterogénico porque experimentan glucosilación y oxidación con mayor facilidad ¹¹.

Hipertensión arterial. La hipertensión acelera otras complicaciones de la DM2, en particular el daño cardiovascular y la nefropatía. El tratamiento tiene como objetivo lograr una presión arterial menor de 130/80mmHg, todo diabético hipertenso debe recibir un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un bloqueador del receptor de la angiotensina II (ARA)³⁶.

Pie diabético. La DM2 es la primera causa de amputación no traumática de las extremidades inferiores. Las úlceras e infecciones del pie son una causa importante de morbilidad. La razón es la interacción de varios factores patogénicos: neuropatía, biomecánica anormal del pie, enfermedad vascular periférica, y cicatrización deficiente de heridas³⁷.

Infecciones. En los diabéticos las infecciones son más frecuentes y más graves. El motivo es la anormalidad de la inmunidad mediada por células y la función fagocítica relacionada con la hiperglucemia, así como vascularización disminuida. La hiperglucemia propicia la colonización y proliferación de diversos microorganismos. Las infecciones más frecuentes son neumonía, infección de vías urinarias, de la piel y tejidos blandos. El control estricto de la glucemia reduce estas infecciones^{38,39}.

1.11 Tratamiento de la DM2

Las metas del tratamiento son controlar los niveles de glucosa y evitar alteraciones metabólicas. Para lograrlo se deberá educar al paciente, e implementar una meta de control glucémico, fármacos para lograrlo, y vigilar y tratar las complicaciones relacionadas. Se requiere un equipo interdisciplinario

(médico de 1er nivel, endocrinólogo, un educador y nutriólogo), junto con la participación del paciente y el apoyo familiar ^{11,40}.

Dieta. La reducción de peso hace que disminuya de forma rápida la glucemia, disminuye la resistencia a la insulina, disminuye la producción de glucosa, y hace que mejore la producción de insulina, disminuyan los niveles de lípidos y la presión arterial. Es necesario comenzar con una dieta sana, ajustada a necesidades individuales, y orientada a producir un déficit calórico de 500 calorías por día, para pacientes obesos ¹¹.

Ejercicio. Es un complemento útil en el tratamiento, mejora la acción de la insulina y facilita la reducción de peso, pero la ventaja principal es que disminuye el riesgo cardiovascular. Realizarlo de forma regular hace que disminuya la concentración de triglicéridos y de lípidos de muy baja densidad (VLDL) y que aumente el colesterol HDL ¹¹.

Fármacos. Hipoglucemiantes orales. Estos son eficaces para pacientes que no logran la meta terapéutica solo con dieta y ejercicio. Los fármacos orales se prefieren en pacientes obesos, y en los de edad mayor. Las sulfonilureas tienen el efecto de aumentar la secreción de insulina.

Las Biguanidas tienen por efecto principal disminuir la producción hepática de glucosa, disminuye la insulina y puede producir pérdida de peso leve, por lo que es principalmente recomendada para obesos. Los inhibidores de la glucosidasa alfa retrasan la absorción de carbohidratos como el almidón y la sacarosa y maltosa. La insulino terapia se utiliza como primera línea en personas fuertemente hiperglucémicas, no obesos o jóvenes, y en el embarazo. Tiene la ventaja de aplicación sencilla y que puede combinarse con hipoglucemiantes orales. En general se requieren de 0.5 a 1 UI /Kg de peso, repartida en dos dosis al día. Recientemente se incorporó una nueva clase de medicamentos conocidos como inhibidores de DPP-4, que impiden la degradación de las incretinas, péptidos 1 similares al glucagón y al péptido insulínico dependiente de glucosa. Las

incretinas tienen efectos benéficos en el control glucémico a través de efectos pancreáticos y extra pancreáticos. Los inhibidores de la dipeptidil péptidasa 4 (DPP-4) como sitagliptina y vildagliptina son nuevos medicamentos prometedores para el tratamiento de la DM2. Se supone que mejoran el control metabólico sin provocar hipoglucemia grave¹¹.

1.12 La investigación traslacional en la diabetes mellitus tipo 2

La medicina genómica, definida como el uso sistemático de las variaciones genómicas para identificar los riesgos a enfermedades comunes, conduce a una medicina más individualizada, predictiva y preventiva, basada en los factores de protección o riesgo genético de las personas. Esto permite intervenciones más efectivas específicas para cada persona⁴¹. Los estudios de asociación del genoma completo han mostrado pasos importantes hacia la identificación de los riesgos genéticos a enfermedades comunes, lo cual ha generado la identificación de los marcadores genéticos de varias enfermedades comunes, que incluyen la DM 2. La disponibilidad de esta información abre no sólo la posibilidad de sistemas de tamizaje, diagnóstico y pronóstico más específicos para las enfermedades comunes, sino también el potencial de nuevos blancos terapéuticos y desarrollos farmacológicos. Esto brinda importantes oportunidades en la investigación científica y en la salud pública ya que ofrece el potencial de desarrollar conocimientos para prevenir o retrasar el inicio de muchas enfermedades comunes. Dichas estrategias no sólo disminuirían las complicaciones crónicas y sus costos, sino que también mejorarían la atención médica, la calidad de vida y, posiblemente, conducirían a un uso más racional de los recursos en salud, así como en decisiones mejor fundamentadas en materia de salud pública.

Los programas de investigación actuales en medicina genómica en México incluyen la construcción de un mapa de haplotipos de la población mexicana, varios estudios de asociación del genoma completo para enfermedades comunes, tales como: la diabetes mellitus, obesidad, enfermedades cardiovasculares y cáncer, así como proyectos de investigación científica aplicada que incluyen el

descubrimiento de biomarcadores para varios tipos de cáncer, estudios de farmacogenómica y nutrigenómica⁴².

La incidencia de la DM2 está aumentando a un ritmo alarmante, en parte debido al aumento de la obesidad en los países desarrollados. Debido a que no todos los pacientes obesos desarrollan diabetes tipo 2 y no todas las personas que padecen diabetes tipo 2 son obesos o tienen sobrepeso, es de gran interés comprender los mecanismos que subyacen a la asociación entre estas dos entidades con el fin de predecir qué pacientes están en mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad para el desarrollo de terapias preventivas⁴³. La investigación genómica domina claramente los intereses y las expectativas actuales; a partir de ella, la medicina genética, ya está informando de la prevención y el tratamiento de algunas condiciones específicas en función de las variaciones genéticas individuales, se han encontrado polimorfismos específicos que pueden ayudar a predecir la rapidez con que algunas condiciones progresarán, además de identificar sus genes de susceptibilidad y permitir a los pacientes a lograr un tratamiento personalizado.

La investigación traslacional transforma los descubrimientos científicos que se encuentran en el laboratorio a la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad. Todavía hay una gran variabilidad en la respuesta al tratamiento de enfermedades metabólicas, debido a una serie de factores, por ejemplo, la genética, el medio ambiente, y el comportamiento. También es importante para los científicos clínicos y traslacionales considerar cómo traducir la terapia individual en los modelos de salud pública para la prevención o tratamiento de las enfermedades. El financiamiento de proyectos de investigación lleva no solo a mejores diagnósticos, sino también a prevenir diversas enfermedades a través de identificar los factores de riesgo, lo que constituye una inversión eficiente⁴⁴.

2. Antecedentes

Revisiones sistemáticas y meta análisis demuestran que hay asociación directa significativa entre el consumo de alcohol y la DM2^{2,45}. Además, hay estudios que

concluyen que el consumo excesivo y crónico de alcohol tiene un efecto perjudicial sobre el metabolismo, pues produce alteración de la tolerancia a la glucosa; también se ha reportado que el consumo de alcohol de hasta 35 bebidas por semana aumenta el riesgo de forma importante de desarrollar DM2, con un Odds ratio de 12.57 (95% IC 4.10-38.6) comparado con abstemios⁴⁶.

Llama la atención que estudios en raza oriental, con IMC normal, tienen el mismo riesgo de DM2 con el consumo de alcohol⁴⁷, incluso un meta análisis en población japonesa concluye que el consumo de alcohol en hombres con IMC normal es un factor de riesgo para DM2⁴⁵. La relación entre el consumo de alcohol y la diabetes puede explicarse en gran medida por el efecto del etanol en el aumento de triglicéridos, colesterol y de las lipoproteínas de alta densidad⁴⁸, además por la nitración de la glucocinasa que provoca desregulación de la vía glucolítica lo que provoca apoptosis de células beta pancreáticas. En un estudio prospectivo, de bebedores varones que consumían en promedio más de 25 gramos de alcohol al día, tenían un riesgo significativamente más alto de desarrollar DM2 que los bebedores moderados². Los resultados de otro estudio indican que los hombres de mediana edad, entre 40 y 59 años, que consumían más de 21 bebidas a la semana tenían un 50% más de probabilidades de desarrollar DM2 que los que consumían menos de una bebida a la semana⁴⁹. El riesgo de diabetes entre los que consumían más de 14 bebidas alcohólicas por semana era aproximadamente 80% más alto que el de los hombres que no bebían alcohol, el incremento del riesgo de diabetes entre hombres se relacionaba con la cantidad de alcohol consumido y concluye que en las personas que consumían más de tres bebidas diariamente aumenta 43% el riesgo de diabetes^{50,51}.

EL alelo A1 *Taq I* del gen *DRD2* ha sido asociado con el consumo de alcohol y posterior desarrollo de DM2; en un estudio europeo realizado con 8,148 casos y 17,687 controles se llegó a la conclusión que el polimorfismo del gen *DRD2* tiene una asociación significativa con la DM2 en las mujeres solamente⁵². Otra investigación que realizó un ensayo clínico aleatorizado en pacientes diabéticos donde el objetivo del estudio fue el apego dietético, se demostró una alta frecuencia del alelo A1, al ser identificado en casi el 50% de diabéticos estudiados

(47% en diabéticos blancos y 55% en diabéticos negros), similar a lo observado en individuos con abuso de sustancias²⁷. El alelo A1 se ha demostrado que se asocia con una baja densidad de receptores de dopamina D2 demostrado por estudios de tomografía de emisión de positrones. El papel de la dopamina ha sido ampliamente estudiado por su relación con el sistema de recompensa y placer del cerebro, y está involucrada en la regulación del apetito y los genes tienen influencia en la conducta alimentaria. La prevalencia del polimorfismo en mexicanos ha sido estudiada en México-americanos con problemas de alcoholismo que radicaban en Los Ángeles California, con una prevalencia de 56.4%, a diferencia de caucásicos con 13% y afroamericanos con 27.5%⁵³; otro estudio realizado en individuos de la etnia Maya reporta una frecuencia de 71% obteniendo una de las frecuencias más altas del alelo A1, comparado con mestizos mexicanos con un 50%^{54,55}.

3. Planteamiento del problema

En el mundo hay más de 347 millones de personas con DM2. Se calcula que a nivel mundial las muertes por esta causa aumentarán más de un 50% en los próximos 10 años y se estima que se convierta en el año 2030 en la séptima causa de muerte⁵⁶. En México la prevalencia de DM2 es de 9,2%, en Nayarit es de 8.05%, esto representan más de 87,500 diabéticos en el estado, según datos publicados por la ENSANUT 2012. En México, la Encuesta Nacional de Adicciones 2011 (ENA)⁵⁷ solo muestra resultados de la prevalencia de consumo de alcohol en la población de 12 a 65 años, en ambos sexos, sin asociarlo a ninguna enfermedad; en la última publicación, el consumo de alcohol alguna vez en la vida fue de 71.3%, en los últimos 12 meses 51.4%, y en el último mes fue de 31.6%.

La proporción de la población que presenta abuso/dependencia son casi 5 millones (4.9 millones de personas). El patrón de consumo de alcohol del mexicano es de grandes cantidades por ocasión (5 bebidas o más para hombres y 4 o más para mujeres). Casi 27 millones (26 828 893) de personas de entre 12

y 65 años beben con este patrón, que es de al menos una vez al mes a diario, indicando que cuando beben ingieren grandes cantidades (>5 bebidas).

El conocer el patrón de consumo que tienen los individuos que desarrollaron DM2 nos permite determinar si la exposición al etanol influye en el desarrollo de la DM2 y si es uno de los factores que puedan influir en el aumento de la incidencia de esta enfermedad, porque Nayarit es uno de los estados con mayor consumo de alcohol y ésto puede ser una de las causas del incremento de casos de DM2. Además no se conoce la frecuencia del alelo A1 *Taq I DRD2* en los individuos con diagnóstico de DM2 con o sin exposición al etanol, ni en los consumidores de alcohol y probablemente el factor genético pudiera influir entre estos dos, como algunas investigaciones que han encontrado asociación. Si el factor genético está asociado al consumo de alcohol y éste con la DM2, tal vez sea el motivo de que las estrategias implementadas en salud pública para prevenir la DM2 tengan poco impacto en la incidencia de la DM2 al no considerar estos factores.

4. Pregunta de investigación

¿Cómo es el patrón de consumo de alcohol en pacientes con DM2 y cuál es su relación con el polimorfismo A1 *Taq I DRD2* (rs1800497) en el estado de Nayarit?

5. Justificación

En México la incidencia, prevalencia y mortalidad de la DM2 están incrementándose a un ritmo acelerado. Los datos publicados por entidades federativas en la ENSANUT 2012 identifican a 6.4 millones de adultos mexicanos con diabetes, es decir, 9.2% de los adultos en México⁵⁸. En los resultados para Nayarit, la prevalencia de DM2 es de 8.05%⁵⁹. La DM2 se está mostrando en etapas de la vida cada vez más tempranas, con el consecuente incremento de las complicaciones que también ocurren en población más joven, y ocupa el primer lugar en número de defunciones por año, como causa básica de la defunción, tanto en hombres como en mujeres⁶⁰; las tasas de mortalidad muestran una

tendencia ascendente en ambos sexos con más de 80 mil muertes y 400,000 casos nuevos cada año⁵⁸, con una edad promedio de 66.7 años de las personas que murieron a causa de la diabetes en 2010⁶¹.

Estudios realizados en el extranjero, han demostrado que hay polimorfismos genéticos en especial el alelo A1 *Taq I* del gen *DRD2* que están estrechamente relacionados con la dependencia al alcohol. En otro estudio se encontró asociación del alelo A1 con el desarrollo de DM2 sólo en mujeres^{52,62,63}. Se ha demostrado que la frecuencia de este polimorfismo en mexicanos radicados en Estados Unidos es de 56.4%, en México se demostró una frecuencia en la etnia Maya del 71%, en mestizos 50% y españoles 40%⁶⁴.

A partir de lo anterior, al realizar investigaciones dirigidas a prevenir o retrasar el mayor tiempo posible, el desarrollo de DM2 se identificaría polimorfismos en genes que influyen en la susceptibilidad al consumo de alcohol y por lo tanto con riesgo en desarrollar DM2. Lo anterior permitiría encontrar las asociaciones de marcadores genéticos para su prevención y/o diagnóstico y tratamiento oportuno. Los estudios de casos y controles permiten realizar una clara asociación entre el polimorfismo genético y la enfermedad DM2, lo cual permitirá detectar las variantes moleculares en poblaciones con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, pudiendo ser utilizados como marcador de riesgo o susceptibilidad.

Puesto que el riesgo está influenciado por las zonas geográficas y mezcla poblacional, es importante determinar la frecuencia del polimorfismo A1 *Taq I* en la población nayarita, una vez identificada la frecuencia del alelo A1 se podrá determinar si existe una asociación entre el polimorfismo, el patrón de consumo de alcohol y la DM2 en esta población.

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

- Determinar el patrón de consumo de alcohol en pacientes con DM2 y su asociación con el polimorfismo A1 Taq I *DRD2*.

6.2 Objetivos específicos

- Determinar el patrón de consumo de alcohol en pacientes con DM2 del estado de Nayarit.
- Determinar el patrón de consumo de alcohol en los controles.
- Determinar la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo A1 Taq I *DRD2* en los grupos de estudio.

7. Hipótesis

El patrón de consumo de alcohol y el alelo A1 Taq I *DRD2* influyen en el desarrollo de DM2.

H₀: El patrón de consumo de alcohol y el alelo A1 Taq I *DRD2* no es diferente entre el grupo DM2 y el grupo control.

H_a: El patrón de consumo de alcohol y el alelo A1 Taq I *DRD2* es diferente entre el grupo DM2 y el grupo control.

8. Metodología

8.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio de casos y controles

8.2 Universo de estudio

Usuarios de los SSN, adultos, mexicanos, originarios y residentes de Nayarit. Se capturaron 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, en el periodo de enero a agosto del 2014.

8.3 Tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de la muestra se definió con el programa EPIDAT 4, para casos y controles, arrojando una $n= 108$ para casos. Se consideró relación 1:2 para controles por lo cual se incluyeron 224 controles.

Cuadro 2 Cálculo de la muestra

Proporción de casos portadores del alelo A1	54%
Proporción de controles portadores del alelo A1	36.98%
Odds ratio a detectar	2
Número de controles por caso	2
Nivel de confianza	95%
Potencia	80%

8.4 Criterios de inclusión

Casos: Se incluyó a individuos de ambos sexos, mayores de 20 años, y originarios y residentes del estado de Nayarit, con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, confirmado por laboratorio y expediente clínico, con historial de cualquier patrón de consumo de alcohol.

Controles: Se incluyó a dos individuos sin diagnóstico de DM2 por cada caso, se confirmó la ausencia de DM2 por laboratorio.

8.5 Criterios de exclusión

Individuos con enfermedad hepática (referida por ellos mismos o sospecha por exploración física y confirmada por laboratorio mediante prueba de funcionamiento hepático), mujeres embarazadas y quienes no suscribieron carta de consentimiento informado.

8.6 Criterios de eliminación

Individuos que por cualquier motivo no se completó la recolección de datos, resultados bioquímicos o genéticos. Durante el análisis de resultados no hubo individuos que cumplieran con los criterios de eliminación.

9. Material y métodos

Se solicitaron permisos a la autoridad correspondiente para acudir a unidades de salud de los SSN (Hospital General de Tepic, UNEME EC, CSRD Lomas verdes, CSRD Lo de Lamedo, y CS Venceremos) para seleccionar usuarios que cumplieran con los criterios de inclusión. Una vez obtenido el consentimiento de cada individuo para participar en la investigación, se les interrogó sobre sus datos de identificación, lugar de origen y residencia, antecedentes personales patológicos (diagnóstico conocido de DM2), se caracterizó el patrón de consumo de alcohol (anterior y actual) y se tomó de muestra de sangre venosa para análisis en laboratorio (química sanguínea, perfil de lípidos, pruebas de funcionamiento hepático y PCR-RFLP'S).

9.1 Diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2

En el grupo de casos, se incluyó a quienes se identificaron como diabéticos confirmando su diagnóstico con expediente clínico. Para quien no se conocía diabético se utilizaron los criterios diagnósticos establecidos en la Norma oficial mexicana (NOM-015-SSA2-2010 para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus)²⁶. Se declaró como diabético si cumplía el siguiente criterio:

- glucosa plasmática casual > 200 mg/dL;
- glicemia plasmática en ayuno > 126 mg/dL;

Una vez descartado o confirmado el diagnóstico de DM2, se definió el grupo de estudio al que pertenecía.

9.2 Patrón de consumo de alcohol

Se interrogó el consumo de cualquier tipo de bebida alcohólica, incluyendo la edad de inicio de consumo, el tipo de bebida, la cantidad de copas o bebidas por ocasión de consumo, la frecuencia (días a la semana, al mes o al año), los años de duración del consumo y la fecha aproximada del último día que consumió una bebida alcohólica^{10,65,66}. Se consideraron 3 etapas de consumo, en la etapa 1 se interrogó la edad de inicio del consumo de alcohol, número de bebidas por ocasión de consumo, tipo de bebida, la frecuencia y cuantos años estuvo consumiendo con ese patrón. Etapa 2 aquí se consideraron los años de consumo más pesado, el tipo y número de bebidas por ocasión de consumo y la frecuencia. Y como etapa 3 el patrón de consumo actual identificando tipo y número de bebidas por ocasión de consumo y la frecuencia (ver figura 5). Para hacer el cálculo de los gramos de etanol consumidos se utilizaron los criterios internacionales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que estipula las medidas a través de la Unidad de Bebida Estándar (U.B.E.). Los gramos de etanol consumidos se calcularon de acuerdo al siguiente cuadro:

Cuadro 3 Cálculo de gramos de etanol por bebida

Tipo bebida	Cantidad	% alcohol (g/ L)	Gramos de etanol
Cerveza	355 mL	4 – 5 %	11.3 - 14.2 g
Vino tinto	120 mL	12 %	11.5 g
Destilados	40 mL	40 %	12.8 g

Fórmula: (mL de la bebida) X (porcentaje alcohol) X 0.8 / 100.

Fuente: Alcohol y salud pública en las Américas: un caso para la acción. Washington, D.C:OPS © 2007.

9.3 Polimorfismo *Taq* I A del gen *DRD2*

Se amplificó por PCR el fragmento polimórfico del gen *D2DR*. Mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se amplificó un fragmento de 310 pb que flanquee el sitio polimórfico localizado en el cromosoma 11:113 400 106. Los iniciadores empleados fueron los reportados en la literatura:

- Iniciador sentido: 5'-GTGCAGCTCACTCCATCCT-3' y

-Antisentido 5'-GCAACACAGCCATCCTCAAAG-3', que flanquean el segmento a amplificar. Bajo las condiciones de reacción siguientes:

Cuadro 4 Amplificación por PCR del fragmento polimórfico del gen *DRD2*

MEZCLA DE REACCIÓN					
REACTIVO	Marca	Catálogo No.	Conc. final	conc. Final	ul final / muestra
Buffer 10X	INVITROGEN	18038042	10X	1X	5,00
MgCl2	INVITROGEN	18038042	50 mM	1.5 mM	1,50
dNTPs mix	INVITROGEN	10297018	10 mM	0.2 mM	1,00
Iniciador S			10 uM	0.5 uM	2,50
Iniciador A			10 uM	0.5 uM	2,50
<i>Taq</i> DNA pol	INVITROGEN	18038042	5 U/ul	1 – 2.5 U	0,20
DNA		750096	1 ug/ul	1ug	10,00
Agua liny	GI				27,30
VOLUMEN FINAL TOTAL					50

Cuadro 5 Protocolo de amplificación en termociclador *TECHNE TC-4000*

	Temperatura °C	Tiempo/ min.
Desnaturalización inicial	94	3
Desnaturalización	35 Ciclos	94
Alneación		55
Extensión		72
Extensión final		72
		10

Para "visualizar" el producto amplificado se procedió a realizar electroforesis en gel de Agarosa al 2%. A continuación se presenta el protocolo de reacción para la digestión del producto amplificado con la endonucleasa *Taq* I.

Cuadro 6. Protocolo de reacción

REACTIVO	MARCA	CONC. FINAL	VOLUMEN μ L	CONCRX'N
Buffer	INVITROGEN	10X	2,5	1X
Tag I	INVITROGEN	10 U/ μ L	0,5	5 U
Agua	GI		12	cbp 25 μ L
P PCR			10	
Volumen total			25	

Para "visualizar" los productos de digestión se procedió a realizar electroforesis en gel de Agarosa.

9.4 Enfermedad hepática / daño hepático

Las aminotransferasas fueron los indicadores bioquímicos empleados para valorar los pacientes con sospecha de hepatopatía. Se incluyó la alanina aminotransferasa (ALT) o transaminasa glutamicopiruvica (GPT) y la aspartato aminotransferasa (AST) o transaminasa glutamicooxalacetica (GOT) y gamaglutamiltransferasa (GGT). Las determinaciones bioquímicas se realizaron en muestras de suero en un equipo automatizado modelo DimensiónRxL Max serie Marca DadeBehring 971418W-Ax, siguiendo las instrucciones de la metodología enzimática descrita por el fabricante. No se excluyó ningún individuo de este estudio.

9.5 Análisis estadístico

Se realizó una base de datos en el programa estadístico IBM SPSS Statistic versión 21. Los análisis descriptivos se realizaron para obtener medidas de frecuencia y tablas de contingencia para determinar si existe asociación (χ^2), la magnitud de la asociación se midió a través de odds ratio (OR) y se estimaron sus respectivos intervalos de confianza (IC). Prueba Ji- Cuadrada para frecuencias de genotipos observados y equilibrio H-W. Se consideró un nivel de significancia del 95% ($p < 0.05$).

9.6 Aspectos éticos y legales considerados para esta investigación

- I. Ley general de salud. Investigación para la Salud⁶⁷.
- II. El Genoma Humano. *Capítulo único*.
- III. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012

Se consideraron los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos⁶⁸. Se cumplió con los elementos obligatorios de los investigadores que realizan esta actividad en seres humanos, de acuerdo con las disposiciones que en esta materia se establecen la Ley General de Salud y su Reglamento en materia de investigación para la salud, además de los principios científicos y éticos que justifican a la investigación médica que se encuentra en los instrumentos internacionales universalmente aceptados y a los criterios que en la materia emita la Comisión Nacional de Bioética.

Consideraciones éticas:

- Los participantes estuvieron informados del objetivo del estudio, los riesgos asociados y en qué consistía su participación.
- El consentimiento a participar quedó registrado a través de la firma del consentimiento informado.
- Se garantizó la confidencialidad de persona que proporcionó sus datos. Se evitó el uso de datos para fines diferentes a los que autorizó el sujeto.
- Las muestras biológicas de sangre y material genético se utilizaron exclusivamente para los fines autorizados.
- Una vez analizadas las muestras de sangre, se le informó su resultado de laboratorio a cada uno de los participantes.

10. Costos de la investigación

Este proyecto fue financiado a través de CONACyT, derivado del proyecto doctoral otorgado al Dr. en C. Eloy A. Zepeda Camillo. Los costos se desglosan en el siguiente cuadro.

Cuadro 7 Costos de la investigación

Recursos materiales		
Insumo / estudio	Costo unitario (pesos mex)	Costo total (n=222)
Química sanguínea y PFH	150	33,300.00
PCR	180	39,960.00
Jeringas 10mL con aguja	1.90	422.00
Tubo BD Vacutainer (con separador de suero)	4.07	903.54
Tubo BD Vacutainer (anticoagulante)	4.01	890.22
Historia clínica (6 copias/ persona)	3	666.00
TOTAL	\$342.98	\$76,141.76
Costos indirectos (tiempo)		
Consulta para realizar historia clínica	30 min. Por persona, 8 consultas por jornada	30 días
Procesamiento de muestras de laboratorio	50 muestras procesadas por jornada de 7hrs	5 días
Recursos humanos / costos no incluidos		
Laboratorista (sueldo x día)	350	1,750.00 (5días)
Médico (sueldo por día)	1462	43,869.00 (30 días)
TOTAL	1,812	\$45,619.00

11. Resultados

Se incluyeron en el estudio 332 individuos, 168 mujeres y 164 hombres, de los cuales 108 tenían diagnóstico de DM2 en el grupo casos y 224 corresponden al grupo control (Cuadro 8). Los individuos incluidos en el estudio son originarios de

14 municipios del estado de Nayarit, la mayoría 85% fueron del municipio de Tepic.

Cuadro 8 Datos generales

	Controles	DM2	Valor de p
Edad (años)	49 ± 14 (20 - 84)	50 ± 7 (31 - 77)	0.446
	Sexo n (%)		
Mujeres	110 (49%)	58 (53%)	0.431
Hombres	114 (51%)	50 (46%)	

Los resultados se expresan: total y porcentaje

11.1 Patrón de consumo de alcohol

El antecedente de consumo de bebidas alcohólicas fue significativamente mayor en el grupo DM2 con 55 (50%) vs 60 (27%) del grupo control. Los principales tipos de bebidas alcohólicas que se consumían fueron la cerveza y el tequila. (Cuadro 9).

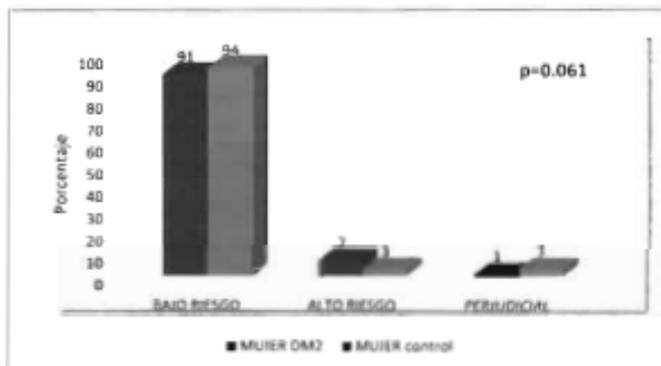
Cuadro 9 Patrón de consumo de etanol

	Controles	DM2	Valor de p
Exposición a etanol	60 (27%)	55 (50%)	0.001
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
Numero de bebidas por ocasión	9 ± 6 (1 - 30)	12 ± 13 (1 - 72)	0.364
Numero de bebidas por semana	13 ± 7 (5 - 12)	31 ± 28 (1 - 180)	0.016
g etanol / día de consumo	120 ± 89 (14 - 426)	200 ± 181 (14 - 1022)	0.013
g etanol / semana	165 ± 92 (48 - 480)	418 ± 565 (14 - 2556)	0.001
Años de consumo con Dx de DM2	N/A	8.6 ± 6.4 (1 - 22)	<0.00001

Los resultados se expresan como: promedio ± desviación estándar (mínimo-máximo)

Se determinó el patrón de consumo de alcohol según criterios de la OMS, por sexo. En las mujeres no hubo diferencia significativa entre los patrones de consumo. Figura 1.

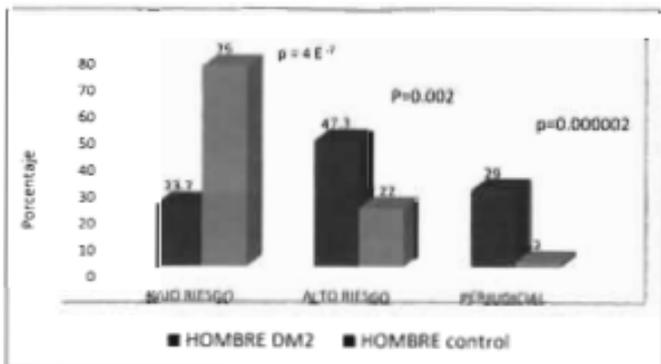
Figura 1 Patrón de consumo de alcohol en mujeres



Se empleó corrección de Yates

El patrón de consumo de alcohol en los hombres con DM2 es de alto riesgo en su mayoría 47.3%, seguido del perjudicial con 29% y de bajo riesgo 23%, y es significativamente diferente a los controles con 22% alto riesgo, 2% perjudicial y 75 % bajo riesgo respectivamente. Figura 2.

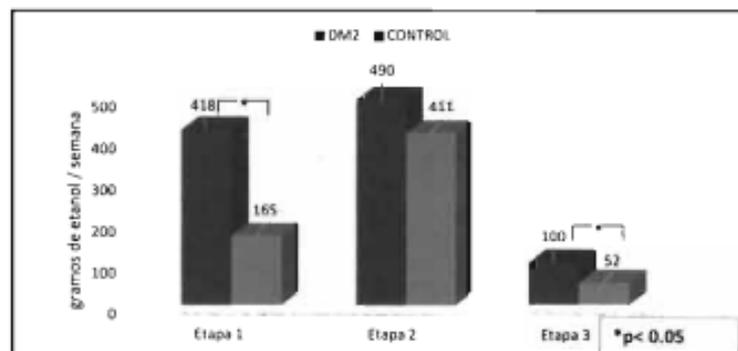
Figura 2 Patrón de consumo de alcohol en los hombres



Se empleó corrección de Yates

Se identificaron tres etapas de consumo de alcohol en ambos grupos, en la primera etapa, que corresponde a la frecuencia y cantidad de consumo de alcohol en los primeros años de consumo, en el grupo DM2 consumían significativamente más etanol en promedio por semana con 418 g vs 165 g de los controles ($p=0.001$), en la segunda etapa que corresponde a los años con mayor consumo de etanol, los DM2 490 g vs 411 g de los controles (sin significancia) y en la tercera etapa que corresponde al patrón de consumo actual, disminuye el consumo en ambos grupos con 100 g vs 52 en los DM2 y controles respectivamente (sin significancia). Con respecto de los años que dura la etapa se encontró que en la primera etapa en el grupo DM2 fue en promedio de 15 años vs 12 en los controles, en la segunda 14 vs 10.5 años ambas sin diferencia significativa y la tercera 13 vs 4 años ($p < 0.00001$). Figura 3.

Figura 3 Consumo de etanol por semana en etapas



Al analizar la asociación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de DM2, se encontró asociación de riesgo. Cuadro 10.

Cuadro 10 Consumo de alcohol y su asociación con DM2

Consumo de alcohol	control	DM2	Valor de p	OR (IC 95%)
NO	164	54	0.00001	2.7 (1.693-4.414)
SI	60	54		
Total	224	108		

Al analizar la asociación de la cantidad de etanol consumido en g/día no se encontró asociación entre los individuos que consumían 60 g de etanol con la presentación de la DM2. Cuadro 11.

Cuadro 11 Consumo de más de 60 g de etanol y su asociación con DM2

+60g etanol	Control	DM2	Total	p	OR	IC 95%
NO	19	13	32	0.226	1.497	(0.655-3.421)
SI	41	42	83			
TOTAL	60	55	115			

También se analizó en quienes que consumían más de 100 g de etanol por día y su asociación con la DM2 y se encontró con riesgo en promedio de 2.1 veces de desarrollar DM2. Cuadro 12.

En el grupo DM2 el 75% son portadores del alelo A1 los que si ingieren 100 g de etanol por día y solo 45% son portadores en quienes no consumen ésta cantidad ($p=0.008$).

Cuadro 12 consumo de más de 100 g de etanol y su asociación con DM2

+100 g etanol	Control	DM2	Total	p	OR	IC 95%
NO	33	20	53			
SI	27	35	62	0.034	2.1	(1.012-4.522)
TOTAL	60	55	115			

Al analizar con los que consumían más de 200 g de etanol por día y su asociación con la DM2 también se encontró riesgo pero en promedio con 2.8 veces de desarrollar la DM2. Ver cuadro 13.

En el grupo DM2 el 20% son portadores del alelo A1 los que si ingieren 200 g de etanol por día y solo 17% son portadores en quienes no consumen ésta cantidad ($p=0.622$).

Cuadro 13 Consumo de más de 200 g de etanol y su asociación con DM2

+200 g etanol	Control	DM2	Total	p	OR	IC 95%
NO	50	35	85			
SI	10	20	30	0.014	2.8	(1.193-6.943)
TOTAL	60	55	115			

Por último se analizó la asociación con un consumo de más de 300 g de etanol por día, se encontró que el riesgo se incrementa de manera considerable en promedio hasta 5.7 veces para desarrollar DM2. Ver cuadro 14.

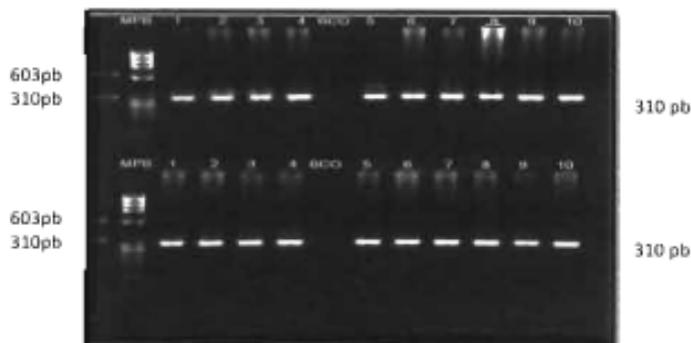
En el grupo DM2 el 69% son portadores del alelo A1 los que si ingieren 300 g de etanol por día y solo 13% son portadores en quienes no consumen ésta cantidad ($p < 0.00001$).

Cuadro 14 consumo de más de 300 g de etanol / DM2

+300 g etanol	Control	DM2	Total	p	OR	IC 95%
NO	56	39	95	0.001	5.7	(1.784-18.495)
SI	4	16	20			
TOTAL	60	55	115			

Por otra parte, se determinaron los genotipos *Taq I A* del gen *DRD2* rs1800497 a través de PCR-RFLP. En la figura 4 se muestra una imagen de una electroforesis del producto amplificado.

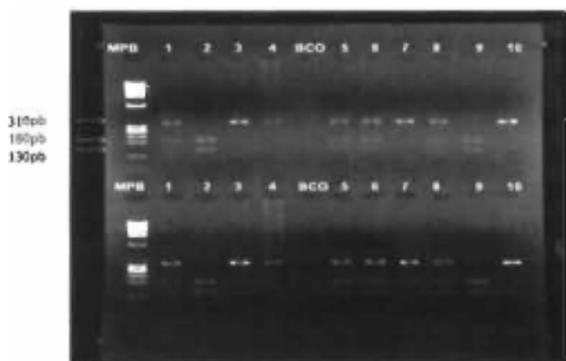
Figura 4 Electroforesis en gel de agarosa al 2% del producto de PCR de 310 pb del gen *DRD2*.



Carril MPB: marcador de pares de bases $\times 174$ RF; carriles 1 a 4 y 5 a 10 muestras; carril BCO, blanco control.

En la figura 5 se muestra una imagen de la electroforesis con los algunos genotipos determinados.

Figura 5 Electroforesis en gel de agarosa al 2% de los productos de digestión con *Taq I* del fragmento de 310pb del gen *DRD2*.



Carril MPB marcador de pares de bases ØX 174 RF; carriles 1, 5, 6 y 8 heterocigotos A1A2; carriles 2 y 9 homocigotos A2A2

11.2 Polimorfismo *Taq I* A *DRD2*

La frecuencia de genotipos y alelos fue la siguiente: El genotipo más frecuente fue el A1A2 con 202, seguido del A1A1 con 67 y el A2A2 con 63, con una frecuencia de 50% para el alelo A1 y 49% para el A2 en todos los individuos estudiados. Al analizar esta distribución de frecuencias se determinó que no están en equilibrio de Hardy-Weinberg con una $X^2 = 16.3767$ y un valor de $p=0.000052$. En el grupo de DM2 el genotipo más frecuente fue el A1A2 con 60, seguido del A2A2 con 27 y el A1A1 con 21, mientras que en el grupo control el genotipo más frecuente fue el A1A2 con 142, seguido del A1A1 con 46 y el A2A2 con 36 sin diferencia significativa ($p = 0.144$). La frecuencia por alelos en el grupo DM2 fue de 47% para A1 y de 53% para A2, mientras que en el grupo control fue de 52% para A1 y 48% para A2, sin diferencia estadística significativa. (Cuadro 15).

Cuadro 15 Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo Taq I A1 DRD2

Gen DRD2	Frecuencia de genotipos n			Frecuencia de alelos (%)		Equilibrio Hardy-Weinberg		
	Total n	A1/A1	A1/A2	A2/A2	A1	A2	χ^2	P
Total	332	67	202	63	51	49	16.3767	0.000052
CONTROLES	224	46	142	36	52	48		
DM2	108	21	60	27	47	53		

12. Discusión

La DM2 se ha convertido en un problema de salud pública en México en las últimas cuatro décadas. Las complicaciones que origina son la segunda causa de muerte en el país⁵⁸ motivo de la importancia de estudiar los factores asociados a la diabetes para prevenir su aparición y evitar complicaciones. Existen factores ambientales y genéticos que juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, entre los factores genéticos se encuentra la mezcla racial, en la que tenemos un 41% de contribución genética de la población europea, un 56% de la población amerindia y un 3% africana; esto refleja que el factor genético es muy complejo.

Con respecto del consumo de alcohol, se observó mayor frecuencia de exposición al etanol en los pacientes con DM2 respecto de los controles lo que permite asumir una importante influencia de este factor en el desarrollo de la enfermedad. La frecuencia de exposición al alcohol en controles fue de 27%, que es similar a

la reportada en la encuesta nacional de adicciones 2008 y 2012 lo cual sugiere que en este estudio el grupo control es consistente para contrastar el factor de consumo de alcohol. La edad de inicio en el consumo de bebidas alcohólicas fue de 20 años, similar a lo reportado en otros estudios del occidente de México⁶⁹, lo cual sugiere que diversos factores socio-culturales como festividades religiosas (bodas, bautismos, quinceañeras), actividades deportivas, ferias culturales, entre otras, que son comunes en la región pueden favorecer el inicio del consumo de etanol en la adolescencia.

En México las políticas de gobierno sobre el acceso a bebidas alcohólicas en los niños y adolescentes no se aplican de manera rigurosa, como ejemplo de ello tenemos que los jóvenes pueden adquirir bebidas alcohólicas en los supermercados o tiendas de autoservicio sin requerir identificarse para demostrar mayoría de edad, a pesar de contar con ley que así lo exige. Lo anterior puede explicar en cierta medida que los adolescentes tengan fácil acceso y posibilidad para consumir bebidas alcohólicas.

El tiempo de exposición al consumo de bebidas alcohólicas es similar a otros estudios del occidente del país que han descrito el consumo de bebidas alcohólicas y su relación con la enfermedad crónica. La presencia de enfermedades crónicas relacionadas con el consumo de alcohol como cirrosis, cáncer digestivo, enfermedad cardiovascular, entre otras, han revelado que en promedio el tiempo de exposición al alcohol y la presentación de la patología es de aproximadamente 25 años, lo cual es consistente con lo documentado en este estudio, que fue de 24 años en el grupo DM2.

El promedio de bebidas consumidas por semana en el grupo DM2 (31 bebidas por semana), es elevado y similar a un estudio donde reportan que con aprox. 35 bebidas por semana el riesgo de desarrollar DM2 se incrementa en promedio 12 veces⁴⁶. En el estudio Inter99 realizado en Dinamarca con una población aprox. de 6,000 individuos de ambos sexos encontraron el mayor riesgo a desarrollar DM2 en el grupo que consumía más de 35 bebidas por semana, lo cual es consistente con los resultados de este estudio⁷⁰. Esto permite dimensionar al factor alcohol como un elemento importante en la génesis de la patología. En este estudio el

consumo de alcohol se relaciona en promedio hasta tres veces con la presencia de DM2 y es similar a un estudio de una cohorte de hombres en Texas donde encontraron que con más de 200 g de etanol por semana el RR en promedio fue 2.4 IC 95% (1.4 – 4.4)⁷¹. En nuestro estudio el grupo DM2 consumían casi 500 g de etanol por semana, esto permite sugerir que un estudio de cohorte en nuestra población podría resultar con un RR mayor. En este estudio, en los consumidores de 60 gramos de etanol por semana no se encontró asociación con la DM2 con $p=0.226$ OR 1.497 (0.655-3.421) el cual es similar a un meta análisis que concluye que con un consumo de 60 gramos de etanol un OR 1.01 (0.71-1.44)² y difiere con otro estudio realizado en más de 1650 hombres japoneses que concluye que un consumo de más de 60 g un OR de 2.36 (1.05-5.31)⁴⁷. Pero en el presente estudio sí se encontró asociación con DM2 en el grupo que consumía más de 100 g de etanol por semana con OR 2.1 (1.012-4.522), que coincide con el estudio japonés que encontró en los que consumen la misma cantidad 100g/día el OR era de 2.36 (1.05-5.31)⁴⁷. En el grupo de individuos que consumían más de 200 g de etanol incluidos en este estudio, se encontró un OR 2.8 (1.193-6.943) dato que coincide con otros estudios que reportan con este patrón de consumo en población americana un OR de 12.57 (4.10-38.61)⁴⁶, otro estudio en japoneses con consumo de más de 200 g de etanol concluye un OR de 2.05 (1.09-3.87)⁴⁷, consistente también con otro estudio realizado en Estados Unidos con un OR 1.82 (1.14-2.92)⁷². En el grupo que consumía más de 300 g de etanol a la semana se encontró que también era significativo, con OR de 5.7 (1.784-18.495), consistente con estudio de Australia que con este mismo patrón de consumo encontró un OR 5.21 (1.79-15.19)⁴⁹ y otro estudio en E.U. con un OR 1.50 (1.02-2.20)⁷³.

Por otra parte, se evidencia que el paciente con diagnóstico de DM2 continúa con hábitos de consumo de bebidas alcohólicas a pesar de su padecimiento, esto revela la poca importancia que reviste por parte del paciente y tal vez del médico tratante el evitar consumo de alcohol como parte del control en el padecimiento. Sin embargo, es importante considerar que en este estudio la población incluida

es de bajo nivel de escolaridad, lo cual podría incidir en el afrontamiento de su enfermedad.

Por otra parte, se identificaron tres etapas con diferencia en la cantidad de consumo de etanol por semana entre los grupos en la primera y última etapa, esto podría deberse a la falta de atención por parte de los individuos susceptibles a DM2 en cuanto al conocimiento del riesgo con respecto al desarrollo de la patología además de la influencia socio-cultural que propicia el alto consumo de alcohol en la población.

La elevada frecuencia de exposición al alcohol en el grupo con DM2 exige mayor atención del sector salud para promover estrategias que conduzcan a reducir el consumo de alcohol y con ello prevenir en cierta medida la presentación de DM2.

Por otra parte, la composición corporal en el grupo DM2 muestra mayor frecuencia de sobrepeso y obesidad que en los controles. En muchos estudios sobre diabetes y obesidad en el occidente se ha documentado que hay una relación positiva entre estas dos variables al grado tal que cerca del 80% de los pacientes con DM2 padece sobrepeso u obesidad, en este estudio sólo el 10% de los pacientes con DM2 presentaron normopeso lo cual es consistente con otros estudios, sin embargo es importante señalar que el aporte calórico del alcohol en estos pacientes puede explicar el elevado porcentaje de sobrepeso y obesidad. El alcohol aporta calorías "vacías" en el sujeto y provoca balance positivo de energía, lo que explica en cierta medida el sobrepeso y obesidad.

Con respecto de la frecuencia alélica y genotípica, no se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg por la alta frecuencia del genotipo A1A2, dato concordante a otros estudios en población mexicana⁵⁴. No obstante la frecuencia del alelo A1 en la población estudiada fue del 51%, coincidiendo con lo publicado para mestizos mexicanos. Respecto a la frecuencia del alelo en el grupo DM2 fue de 47%, coincidiendo con lo publicado en un estudio realizado en diabéticos americanos que reportó una frecuencia de 47% en diabéticos blancos y 55% en diabéticos negros²⁷.

Como aportación a la salud pública, este estudio demuestra que el consumo de alcohol es un factor presente en los enfermos de DM2, y aunque en otros países ya ha sido ampliamente investigado no hay investigaciones mexicanas publicadas que hayan estudiado si existe asociación entre estos dos. Esta aportación es de gran importancia, dado que Nayarit es uno de los estados con mayor consumo de alcohol y parece ser uno de los factores que estén influyendo en la alta prevalencia de DM2, que en Nayarit es del 8.05%, esto representan más de 87,500 habitantes. Por otro lado se demuestra el pobre control metabólico del paciente diabético, lo cual representa un serio problema, pues las complicaciones propias de la enfermedad se pueden presentar a corto plazo y representan un alto costo a los servicios de salud, que según publicaciones recientes, un paciente diabético representa un gasto promedio de 2,740 dólares⁷⁴ y un costo anual total, solo en la atención médica de la DM2, de más de 238 millones de dólares al año. Si se lograra controlar el consumo de alcohol como una estrategia para disminuir el riesgo de DM2 en Nayarit, se podría disminuir el gasto en salud de dos aspectos importantes, del gasto en salud por abuso de alcohol y del tratamiento médico de la DM2 y sus complicaciones, esto impactaría directamente y de forma favorable en el presupuesto en salud y gasto de bolsillo de los pacientes.

De estos resultados se desprende información que podría servir de antecedente para las áreas de investigación tanto de universidades como instituciones de salud en términos de proyección de los tipos de intervención para la prevención del consumo de alcohol y de la DM2, con estas intervenciones se podría impactar en los profesionales de la salud para que puedan promover el mejoramiento de los hábitos y prevención del consumo de alcohol de la población. Esta investigación también puede servir como antecedente para desarrollar un protocolo con estrategias o intervenciones de educación y/o atención integral al paciente diabético para lograr cumplir con las metas de tratamiento del paciente con DM2 que menciona la NOM-015.

13. Conclusiones

El patrón de consumo de alcohol es en promedio de 200 g por ocasión de consumo en los pacientes con DM2 y se asocia con incremento del riesgo de desarrollar la enfermedad.

No existe diferencia en la frecuencia de genotipos y alelos *Taq I A DRD2* entre los individuos que presentan DM2 y los controles.

En los individuos con DM2 la frecuencia de portadores del alelo A1 es mayor en quienes consumen más de 300 g etanol por día con respecto de los que no ingieren esta cantidad.

Los resultados de este estudio sugieren que el consumo de etanol es un factor de riesgo importante para el desarrollo de DM2 con un patrón de consumo que es de grandes cantidades por ocasión el cual se asocia con el desarrollo de la enfermedad.

El alelo A1 rs1800497 del gen DRD2 es prevalente entre quienes consumen grandes cantidades de etanol y desarrollaron DM2

Se requieren estudios que involucren a más pacientes con DM2 del estado para confirmar estas asociaciones encontradas.

El patrón de consumo de alcohol es diferente entre el grupo DM2 y el grupo control.

13.1 Limitaciones y sesgos

El presente estudio tiene las siguientes limitaciones: Las personas que se incluyeron en este estudio fueron únicamente usuarios de los Servicios de Salud en Nayarit, por tanto, fueron individuos sin seguridad social, bajo nivel educativo y en su mayoría con empleos informales.

El sesgo de selección en el que no se consideró el que pudiera haberse incluido familiares y esto pudo haber sido la causa de no encontrarse la población estudiada en equilibrio de Hardy-Weinberg. El sesgo de memoria, dado que se pudo haber obtenido datos no exactos sobre la exposición al alcohol (gramos consumidos y frecuencia del consumo). Sesgo de información, donde no es posible obtener la fecha exacta del diagnóstico de DM2.

14. Referencias bibliográficas

1. Stewart A, Gwinn M, Zimmern R, Khoury M. Chapter 21 - Public Health Genomics. In: Willard GSGF, ed. *Essentials of Genomic and Personalized Medicine*. San Diego: Academic Press; 2010:245-55.
2. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes care* 2009;32:11:2123-32.
3. Cullmann M, Hilding A, Ostenson CG. Alcohol consumption and risk of pre-diabetes and type 2 diabetes development in a Swedish population. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2012;29:4:441-52.
4. Kim JY, Song EH, Lee HJ, et al. Chronic Ethanol Consumption-induced Pancreatic β -Cell Dysfunction and Apoptosis through Glucokinase Nitration and Its Down-regulation. *The Journal of Biological Chemistry* 2010;285:48:37251-62.
5. Crandall JP, Polsky S, Howard AA, et al. Alcohol consumption and diabetes risk in the Diabetes Prevention Program. *The American journal of clinical nutrition* 2009;90:3:595-601.
6. Hong S-W, Linton JA, Shim J-Y, Kang H-T. High-risk drinking is associated with a higher risk of diabetes mellitus in Korean men, based on the 2010–2012 KNHANES. *Alcohol* 2015;49:3:275-81.
7. Siler SQ, Neese RA, Christiansen MP, Hellerstein MK. The inhibition of gluconeogenesis following alcohol in humans 1998.
8. van de Wief A. Diabetes mellitus and alcohol. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2004;20:4:263-7.
9. Yki-Jarvinen H, Nikkila E. Ethanol Decreases Glucose Utilization In Healthy Man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1985;61:5:941-5.
10. Agrawal A, Freedman ND, Cheng Y-C, et al. Measuring alcohol consumption for genomic meta-analyses of alcohol intake: opportunities and challenges. *The American journal of clinical nutrition* 2012;95:3:539-47.
11. Anthony S, Braunwald E, Kasper D, et al. *Harrison Principios de Medicina Interna*. In: McGraw-Hill, ed. 18 ed. Washington: McGraw-Hill; 2012:2724 a 9.
12. Nedic Erjavec G, Nenadic Sviglin K, Nikolac Perkovic M, Muck-Seler D, Jovanovic T, Pivac N. Association of gene polymorphisms encoding dopaminergic system components and platelet MAO-B activity with alcohol dependence and alcohol dependence-related

phenotypes. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2014;54:0:321-7.

13. Pan Y, Luo X, Liu X, et al. Genome-wide association studies of maximum number of drinks. *Journal of Psychiatric Research* 2013;47:11:1717-24.

14. Pérez C, Antón L. Impacto De La Genética En El Alcoholismo. Un Enfoque Desde La Lógica Difusa. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 2009;8:1.

15. Berggren U, Fahlke C, Berglund KJ, et al. Dopamine D2 Receptor Genotype Is Associated with Increased Mortality at a 10-Year Follow-up of Alcohol-Dependent Individuals. *Alcohol and alcoholism* 2010;45:1:1-5.

16. Chen Y-C, Prescott CA, Walsh D, et al. Different phenotypic and genotypic presentations in alcohol dependence: Age at onset matters. *Journal of studies on alcohol and drugs* 2011;72:5:752.

17. Swagell CD, Lawford BR, Hughes IP, et al. DRD2 C957T and Taq1A Genotyping Reveals Gender Effects and Unique Low-Risk and High-Risk Genotypes in Alcohol Dependence. *Alcohol and alcoholism* 2012;47:4:397-403.

18. Hung Choy Wong A, Buckle CE, Van Tol HHM. Polymorphisms in dopamine receptors: what do they tell us? *European Journal of Pharmacology* 2000;410:2-3:183-203.

19. Munafo MR, Matheson IJ, Flint J. Association of the DRD2 gene Taq1A polymorphism and alcoholism: a meta-analysis of case-control studies and evidence of publication bias. *Mol Psychiatry* 2007;12:5:454-61.

20. Rassnick S, Pulvirenti L, Koob GF. Oral ethanol self-administration in rats is reduced by the administration of dopamine and glutamate receptor antagonists into the nucleus accumbens. *Psychopharmacology* 1992;109:1-2:92-8.

21. Hodge CW, Samson HH, Chappelle AM. Alcohol self-administration: further examination of the role of dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Alcoholism, clinical and experimental research* 1997;21:6:1083-91.

22. Guyton, Hall JE. *Tratado de fisiología médica*. 12a ed. México 2011.

23. Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 2007;30:1:5-13.

24. WHO. *Glosario de términos de alcohol y drogas*. In: Organization WH, ed. Ginebra: WHO; 1994:66.

25. Powers AC. Diabetes mellitus. In: Longo DL, Jameson L, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, eds. *Harrison Principios de Medicina Interna*, 18^a edición. New York, NY:2012.
26. Lozano GE, Reza GO, Urtiz EN, López GO, Vertiz HA. Polimorfismos genéticos asociados a la diabetes mellitus tipo 2. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas* 2010;41:4:7-17.
27. Barnard ND, Noble EP, Ritchie T, et al. D2 dopamine receptor Taq1A polymorphism, body weight, and dietary intake in type 2 diabetes. *Nutrition* 2008;25:1:58-65.
28. SSA. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. In: *salud MPyadl*, ed. México: SSA, 2010.
29. Giloyan A, Harutyunyan T, Petrosyan V. The prevalence of and major risk factors associated with diabetic retinopathy in Gegharkunik province of Armenia: cross-sectional study. *BMC Ophthalmol* 2015;15:1:1-7.
30. Moriya T, Tanaka S, Kawasaki R, et al. Diabetic retinopathy and microalbuminuria can predict macroalbuminuria and renal function decline in Japanese type 2 diabetic patients: Japan diabetes complications study. *Diabetes Care* 2013;36:9:2803-9.
31. Rim TH, Byun IH, Kim HS, Lee SY, Yoon JS. Factors associated with diabetic retinopathy and nephropathy screening in Korea: the Third and Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES III and IV). *J Korean Med Sci* 2013;28:6:814-20.
32. Lu B, Hu J, Wen J, et al. Determination of peripheral neuropathy prevalence and associated factors in Chinese subjects with diabetes and pre-diabetes - Shanghai Diabetic neuropathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS). *PLoS One* 2013;8:4:e61053.
33. Kiani J, Moghimbeigi A, Azizkhani H, Kosarifard S. The prevalence and associated risk factors of peripheral diabetic neuropathy in Hamedan, Iran. *Arch Iran Med* 2013;16:1:17-9.
34. Vanormelingen C, Tack J, Andrews CN. Diabetic gastroparesis. *Br Med Bull* 2013;105:213-30.
35. Banks E, Joshy G, Abhayaratna WP, et al. Erectile dysfunction severity as a risk marker for cardiovascular disease hospitalisation and all-cause mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2013;10:1:e1001372.

36. Sundstrom J, Sheikhi R, Ostgren CJ, et al. Blood pressure levels and risk of cardiovascular events and mortality in type-2 diabetes: cohort study of 34 009 primary care patients. *J Hypertens* 2013;31:8:1603-10.
37. Johnson SW, Drew RH, May DB. How long to treat with antibiotics following amputation in patients with diabetic foot infections? Are the 2012 IDSA DFI guidelines reasonable? *J Clin Pharm Ther* 2013;38:2:85-8.
38. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16 Suppl 1:527-36.
39. Yeshitela B, Gebre-Selassie S, Feleke Y. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections (UTI) in patients with diabetes mellitus in Tikur Anbessa Specialized University Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med J* 2012;50:3:239-49.
40. Farreras; *Medicina Interna*. 17a ed. Madrid 2012.
41. Jiménez S. VII. El genoma humano: Implicaciones de la medicina genómica en México. *Gaceta médica de México* 2004;140:1:260-3.
42. Jimenez SG, Silva Z, I.; Hidalgo A, March S. La medicina genómica en México: Los primeros pasos y el camino por recorrer. *Genome Research* 2009;5:3:8.
43. Shi L, Lopez Villar E, Chen C. Translational medicine as a new clinical tool and application which improves metabolic diseases: perspectives from 2012 Sino-American symposium on clinical and translational medicine. *Clinical and Translational Medicine* 2014;3:1:2.
44. Hall WD, Mathews R, Morley KI. Being More Realistic about the Public Health Impact of Genomic Medicine. *PLoS medicine* 2010;7:10:e1000347.
45. Seike N, Noda M, Kadowaki T. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese: a systematic review. *Asia Pacific journal of clinical nutrition* 2008;17:4:545-51.
46. Liang W, Chikritzhs T. Alcohol Consumption during Adolescence and Risk of Diabetes in Young Adulthood. *BioMed Research international* 2014;2014:6.
47. Heianza Y, Arase Y, Saito K, et al. Role of alcohol drinking pattern in type 2 diabetes in Japanese men: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 11 (TOPICS 11). *The American journal of clinical nutrition* 2013;97:3:561-8.
48. Beulens JW, van der Schouw YT, Moons KG, Boshuizen HC, van der AD, Groenwold RH. Estimating the mediating effect of different biomarkers on the relation of alcohol consumption with the risk of type 2 diabetes. *Annals of epidemiology* 2013;23:4:193-7.

49. 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 : a journal of the British Diabetic Association* 2006;23:6:690-7.
50. Kao WHL, Puddey IB, Boland LL, Watson RL, Brancati FL. Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American journal of epidemiology* 2001;154:8:748-57.
51. Razvodovsky YE. El efecto de agregación entre el consumo de alcohol y la tasa de mortalidad por diabetes mellitus. . *Adicciones* 2006;18:275-82.
52. 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;31:8:1001-8.
53. Konishi T, Calvillo M, Leng A-S, Lin K-M, Wan Y-JY. Polymorphisms of the dopamine D2 receptor, serotonin transporter, and GABAA receptor $\beta 3$ subunit genes and alcoholism in Mexican-Americans. *Alcohol* 2004;32:1:45-52.
54. Roman S, Zepeda-Carrillo EA, Moreno-Luna LE, Panduro A. Alcoholism and liver disease in Mexico: genetic and environmental factors. *World J Gastroenterol* 2013;19:44:7972-82.
55. Barr CK, KK;. Population frequencies of the A1 allele at the dopamine D2 receptor locus. *Biol Psychiatry* 1993;34:34:204-9.
56. Datos y cifras sobre la diabetes. 2013. {Disponible en <http://www.who.int/diabetes/facts/es/>}
57. INSP. Encuesta Nacional de Adicciones. In: SSA, ed. Instituto Nacional de Salud Pública. 1a. ed. México: noviembre del 2011; 2011:59-63.
58. ENSANUT. Diabetes mellitus: la urgencia de reforzar la respuesta en políticas públicas para su prevención y control INSP In: INSP, ed. México: 2012; 2012:1-4.
59. INSP. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados por entidad federativa. Nayarit. In: Publica INdS, ed. ENSANUT 2012 Nayarit. 1 ed. Cuernavaca: INSP; 2013:112.
60. Mortalidad General por causas. 2013. {Disponible en <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/espanol/proyectos/continuas/vitales/bd/mortalidad/ta6/%20mortalidadGeneral.asp?c=11144>.}
61. Hernandez M, Gutierrez J, Reynoso N. Diabetes Mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Pública de México*. México. 2013;55:2:129-36. Disponible en: <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=002844>

62. Jenkinson CP, Hanson R, Cray K, et al. Association of dopamine D2 receptor polymorphisms Ser311Cys and TaqIA with obesity or type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:10:1233-8.
63. Nayak JK, Sarkar B, Das P, Rao V. Genetics of alcohol use in humans: an overview. *International Journal Of Human Genetics* 2008;8:1/2:181.
64. Roman S, Zepeda CE, Moreno L, S., Panduro A. Alcoholism and liver disease in Mexico: Genetic and environmental factors. *World J Gastroenterol* 2013;19:44:7972-82.
65. OMS. Guía internacional para vigilar el consumo de alcohol y sus consecuencias sanitarias. Washington, DC2000.
66. González R. Un criterio taxonomico para los patrones de consumo étílico. *Revista cuabana de salud pública* 2011;37:1:132-43.
67. Ley General de Salud. Ley General de Salud. In: federal G, ed. México: Diario oficial de la federación; 2013.
68. Ma S, Tang Y, Liu J, Wu J. Visible paper chip immunoassay for rapid determination of bacteria in water distribution system. *Talanta* 2014;120:135-40.
69. Campollo O. El alcoholismo en México. *An Invest Adicc* 2009;10:1:96-106.
70. Husemoen LL, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, Hansen T, Pedersen O, Linneberg A. The association of alcohol and alcohol metabolizing gene variants with diabetes and coronary heart disease risk factors in a white population. *PLoS One* 2010;5:8:e11735.
71. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Blair SN. Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men. *Diabetes care* 2000;23:1:18-22.
72. Kao WH, Puddey IB, Boland LL, Watson RL, Brancati FL. Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus: atherosclerosis risk in communities study. *American journal of epidemiology* 2001;154:8:748-57.
73. Lou JC, Han JY. Assessing water quality of drinking water distribution system in the South Taiwan. *Environmental monitoring and assessment* 2007;134:1-3:343-54.
74. Rodríguez R, Reynales L, Jiménez J, Juárez S, Hernández M. Costos directos de atención médica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México: análisis de microcosteo. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2010;28:412-20.

15. Anexos

Anexo 1. Consentimiento informado.

Universidad Autónoma De Nayarit

Consentimiento informado

Título del protocolo: "Frecuencia del alelo A1 Taq I del gen DRD2 en consumidores de alcohol y su asociación con la DM2".

Invitación: A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Siéntase con la absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Propósito de la investigación: Determinar la asociación del alelo A1 Taq I del gen DRD2 con el patrón de consumo de alcohol y su relación con DM2. La detección temprana del daño hepático por estudios no invasivos con el fin de prevenir cirrosis y obtener una mejor respuesta al tratamiento en aquellos pacientes que consumieron alcohol.

Beneficios: A usted se le realizarán las pruebas bioquímicas de química sanguínea, perfil hepático y de lípidos, además de la prueba genética para determinar su genotipo del DRD2.

Procedimiento: En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, se le tomarán medidas de peso, talla, presión arterial, cintura, cadera, y además de la extracción de sangre venosa. Tiempo requerido: 30 minutos aproximadamente.

Riesgos e incomodidades: la extracción de sangre de la vena puede causar dolor, moretones, mareos y en raras ocasiones infección.

ACLARACIONES:

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

Yo, _____ he comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. Entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser duplicados o difundidos con fines científicos. Me han indicado también que todos los datos que proporcione a la persona autorizada que aplica la Historia Clínica, serán utilizados de manera estrictamente confidencial y serán considerados de manera anónima.

Acepto participar en este estudio de investigación.

Fecha: _____

Nombre y Firma del Participante.

Persona quien aplicó la Historia Clínica (Testigo 1)

Testigo (2) Investigador principal: Dr. en C. Eloy A. Zepeda Carrillo

Anexo 2. Recolección de datos

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Fecha: ___/___/___		Folio N°	
D M A		Registro	
INFORMACIÓN GENERAL		Servicio	
Nombre: _____		Edad: _____	Sexo 0.F <input type="checkbox"/> 1.M <input type="checkbox"/>
		Fecha Nacimiento: ___/___/___	
Peso ___ Kg Talla ___ m CC ___ cm IMC _____			
Lugar Nacimiento	MPIO. _____		ESTADO
Residencia actual	MPIO. _____		ESTADO
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS			
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Obesidad <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	HTA <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Dislipidemia <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
	OTRAS <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		

PATRÓN DE CONSUMO DE ALCOHOL

Consumo alcohol 0.No 1.SI A qué edad inicio _____ años Edad que abandono _____ años

Tot de años de Consumo _____ Fecha de la última ingesta: _____

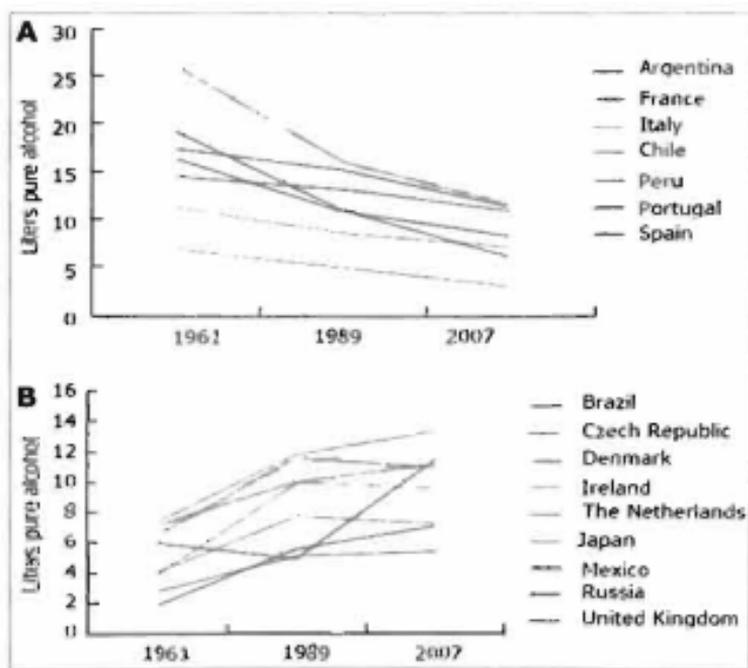
ETAPA	EDAD	Tiempo total (años)	Cerveza			Tequila			Brandy/Ron/Mescal/Vodka/Whisky			Vino tinto			Otra:			CANTIDAD (# de Copas)		
			ES	FS	PO	ES	FS	PO	ES	FS	PO	ES	FS	PO	ES	FS	PO	SEMANA	1ra DE SEMANA	OCASIÓN
Al inicio																				
Entre la edad en la que se inicio y la actual.																				
Actualmente																				

ES: consumo entre semana. FS: consumo en fin de semana. PO: consumo por ocasión.

- 1 copa= tequila, brandy, ron, ó coñac = 35 mL
- 1 Cerveza = 335 mL
- 1 caguama= 3 Cervezas
- 1 copa vino tinto = 120 mL

Anexo 3. Litros de etanol per cápita por país

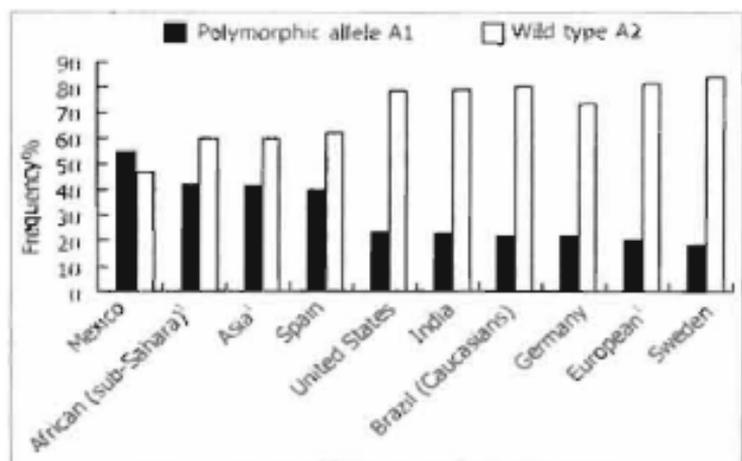
Figura 6 Litros de alcohol puro per cápita por país



FUENTE: Román S, Zepeda-Carrillo EA, Moreno-Luna LE, Panduro A. Alcoholism and liver disease in México: genetic and environmental factors. World J Gastroenterol.

Anexo 4: Frecuencia del polimorfismo en población mundial

Figura 7 Frecuencia del polimorfismo Taq I A1 en la población global



FUENTE: Román S, Zepeda-Carrillo EA, Moreno-Luna LE, Panduro A. Alcoholism and liver disease in Mexico: genetic and environmental factors. World J Gastroenterol

Anexo 5. Registros del protocolo de investigación en la Universidad Autónoma de Nayarit



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NAYARIT

Área Ciencias de la Salud

MAESTRIA EN SALUD PÚBLICA

**CONSTANCIA DE REGISTRO DE TRABAJO RECEPTACIONAL DE
TITULACIÓN**

Nombre del Estudiante: C. CLAUDIA KARINA VÁZQUEZ HERRERA

Área: SALUD COMUNITARIA

Nombre del Director de Tesis: DR. ELOY ZEPEDA CARRILLO

Tutor de Seguimiento: DR. AURELIO FLORES GARCÍA

Título de la Tesis: "FRECUENCIA DEL ALELO A1 TAQ DEL GÉN DRD2 (-rs1800497) EN INDIVIDUOS CONSUMIDORES DE ALCOHOL QUE DESARROLLARON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL ESTADO DE NAYARIT".

Registro: LIBRO OFICIAL SA1 DE REGISTRO DE PROYECTOS DE TESIS FOJA No. 49
CON FECHA 30 DE AGOSTO 2013



DR. ROGELIO FERNÁNDEZ ARGÜELLES
COORDINADOR DE LA MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE NAVARRA

**A QUIEN CORRESPONDA
PRESENTE**

Con base en el Sistema de Registro Único de Proyectos de Investigación en esta Secretaría a mi cargo, hago **CONSTAR** que el **C. Eloy Zepeda Carrillo** tiene en calidad de responsable el proyecto: **"Frecuencia del alelo 41 Taq I del gen DRD2 (rs1800497) en consumidores del alcohol y su asociación con la diabetes mellitus tipo 2"**, con el número de registro **51P13-126** en categoría de **registrado**, sin financiamiento y vigencia de diciembre de 2013 a diciembre de 2014.

Cabe señalar que el citado proyecto tiene como colaboradores a los

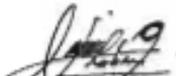
PROFESORES: Aurena Flores García, Pedro Aguilar García, Jesús Salvador Velarde Félix y Jorge Fausto Bustamante Martínez.

ESTUDIANTES: Claudia Karina Viquez Herrera.

Se extiende la presente a solicitud del interesado en la Ciudad de Tepic, Nayarit, el día miércoles, 20 de enero de 2014, para los fines y usos que al interesado convenga.

ATENTAMENTE

"POR LO NUESTRO A LO UNIVERSITARIO"


DR. ROSA BUGARIÁN MONTOYA
SECRETARIO



Edificio CEMC-2
Ciudad de la Cultura - Avda. Mirón
C.P. 43605, Tepic, Nayarit

Tel. 20 88 50 101 895
E-mail: investigacion@unavarra.es / secretaria@unavarra.es

UAN
Secretaría de
Investigación y Posgrado

Anexo 4. Oficios a los SSN solicitando autorización para realizar la investigación



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NAYARIT

Tepec, Nayarit, a 04 de febrero del 2014.

DR. EDGAR MOISES RIVERA TEJEDA
COORDINADOR DE ENFERMEDADES CRÓNICAS UNEME
PRESENTE.

Por medio de la presente se solicita AUTORIZACIÓN para que la C/ GUADALUPE VÁZQUEZ PUEBLA, integrante de la Maestría en Salud Pública, asida a la Unidad de Salud en el campo, para realizar la investigación de Trabajo Recreacional de Tesis, (título): "Frecuencia del Atelete al Ten (Del gen MMD2 (rs1800497) en Consumidores de Alcohol y su Asociación con la Diabetes Mellitus Tipo 2" cabe mencionar que el protocolo de investigación ya fue revisado y cumple con los lineamientos necesarios para la regulación ética de la Investigación Biomédica.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"POR LO JUSTO Y EL UNIVERSAL"

DR. RODRIGO A. FERNÁNDEZ MINGOLLES
COORDINADOR DE LA MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA

UNEME EC TEPIC
Enfermedades Crónicas
Agencia del IMSS, Tepic

SSA. 07 FEB 2014

RECIBIDO

C.E. AMBAVL

AN

Área de Ciencias
de la Salud

Oficina de Atención al Usuario
Calle de la Salud 1000

Unidad de Salud en el Campo
Calle de la Salud 1000
Tepic, Nayarit, México

Tel: 011 52 911 9400
Ext. 3711



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NAYARIT

Tepic, Nayarit, a 04 de febrero del 2014.

DR. HIRAM JOSÉ ESPINOZA HERNÁNDEZ
JEFE DE LA JURISDICCIÓN SANITARIA No. 1 TEPIC.
PRESENTE.

AT N.
DR. ANDRÉS ROMERO PÉREZ
COORD. DE SERVICIOS DE SALUD DE LA
JURISDICCIÓN SANITARIA No. 1 TEPIC.
PRESENTE.

Por medio de la presente se solicita **AUTORIZACIÓN** para que la **C. CLAUDIA KARINA VÁZQUEZ HERRERA**, estudiante de la Maestría en Salud Pública, acuda a los Centros de Salud de 1er nivel de atención a su cargo, para realizar su investigación de Trabajo (Excepcional de Tesis), titulado: **"Frecuencia del Alelo al Taq I del gen G662 (rs1800497) en Consumido de Alcohol y su Asociación con la Diabetes Mellitus Tipo 2"** cabe mencionar que el protocolo de investigación ya fue revisado y cumple con los lineamientos necesarios para la regulación ética de la investigación biomédica.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

RESPECTIVAMENTE
"POR LO MUESTRO A LA UNIVERSAL"

DR. JOSEFINA F. FERNÁNDEZ ARGÜELLES
COORDINADOR DE LA MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA.

IMPRESO NACIONAL
DE MEXICO
POR LA OFICINA DE SALUD



COORDINACIÓN DE LA
MAESTRÍA EN SALUD
PÚBLICA

CCP-MOND

NO

Área de Gestión
de la Salud

Anexo 6. Oficios del comité de bioética del HGT Antonio González Guevara de los SSN



SECRETARÍA DE SALUD **SSN**

ÁREA: Dirección Médica
SUBÁREA: Subdirección Médica
OFICIO: No. COMBIET/18/114

Asunto: El que se indica

Tepic, Nayarit, a 10 de Enero del 2014

DR. JUAN PERNANDO LOPEZ FLORES
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL CIVIL
DR. ANTONIO GONZALEZ GUEVARA
PRESENTE

Por medio del presente se le informa que el Comité de Bioética en Investigación de este Hospital Civil, realizó la revisión del protocolo de Investigación denominada "Frecuencia del alelo A1 Taq I el gen DRD2 (rs1800497) en consumidores de alcohol y su asociación con la diabetes melítila tipo 2"; derivado de dicha revisión, se **APRUEBA** el protocolo presentado por los **C. Claudia Karina Vázquez Herrera, Dr. en C. Eloy Zepeda Carrillo y Dr. en C. Aurelio Flores García**; ya que cumple con los lineamientos necesarios para la regulación ética de la Investigación biomédica.

Sin más por el momento me despido de usted quedando a sus apreciables órdenes.

A T E N T A M E N T E
DRA. MARÍA DEL PILAR DE LA O CASILLAS

PRESIDENTE DEL COMITÉ HOSPITALARIO
DE BIOÉTICA Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL CIVIL "DR. ANTONIO GONZALEZ GUEVARA"



ccp: Dra. Eréndira Cambero Ocampo, - Subdirector Médico del Hospital Civil Dr. A.G.G. Tepic.
ccp: Interesados
ccp: Archivo

