

Ensayos

Análisis del consumo crónico de etanol en el desarrollo de un fenotipo similar al de la diabetes tipo 1

Resumen

En el citoplasma de las células de los eucariotes existen tres enzimas citoplasmáticas que para llevar a cabo su acción requieren de la coenzima NAD⁺. Estas enzimas son: la alcohol deshidrogenasa, la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa y la lactato deshidrogenasa. Esta propuesta de investigación se plantea partiendo de la teoría de que en una ingesta excesiva de alcohol, la enzima alcohol deshidrogenasa necesaria para biotransformar el etanol a acetaldehído, secuestraría todo el NAD⁺ citoplasmático, frenando la vía metabólica de la glucólisis y con ello disminuyendo la generación de adenosin trifosfato (ATP) y la liberación de insulina en las células beta pancreáticas. El presente trabajo abordó el estudio del consumo crónico de etanol en ratos Wistar en un posible desarrollo transitorio de un cuadro clínico similar al que se presenta en la diabetes mellitus tipo 1.

Abstract

In the cytoplasm of eukaryotic cells, three cytoplasmic enzymes require the coenzyme NAD⁺ to perform their function. These enzymes are alcohol dehydrogenase, glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase and lactate dehydrogenase. This research proposal is based on the theory that with an excessive intake of alcohol, the alcohol dehydrogenase enzyme (required to biotransform ethanol to acetaldehyde) would take away all the cytoplasmic NAD⁺, slowing the metabolic pathway of glycolysis and thereby reducing the rates of ATP generation and insulin release in pancreatic beta cells. This study observes chronic ethanol consumption in Wistar rats in a possible development of a clinical disorder similar to that occurring in patients with type 1 diabetes mellitus.

Résumé

Dans le cytoplasme des cellules eucaryotes, il existe trois enzymes cytoplasmiques qui ont besoin de la coenzyme NAD⁺ pour fonctionner. Ces enzymes sont : l'alcool déshydrogénase, la glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase et la lactate déshydrogénase. Cette proposition de recherche se base sur la théorie selon laquelle après une consommation excessive d'alcool, l'enzyme alcool déshydrogénase nécessaire pour biotransformer l'éthanol en acétaldéhyde, enlèverait tout le NAD⁺ cytoplasmique, ce qui freinerait la voie métabolique de la digestion du glucose et par conséquent diminuerait la génération de adénosintri-phosphate (ATP) ainsi que la libération d'insuline dans les cellules beta pancréatiques. Ce travail a abordé l'étude de la consommation chronique de l'éthanol chez les rats Wistar dans un possible développement transitoire d'un cadre clinique similaire à celui qui se présente dans le diabète sucré de type 1.

Joel Cerna Cortés¹,
Jorge Francisco Cerna Cortés²,
Alberto Jiménez Maldonado³,
Nicolás Villegas Sepulveda⁴,
Alejandrina Rodríguez Hernandez¹,
Víctor Hugo Cervantes Kardasch¹,
Miguel Huerta Viera³, Bertha Alicia Olmedo Buenrostro¹, Alin Palacios Fonseca¹, Adolfo Virgen Ortiz³, Sergio Adrian Montero Cruz¹

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Colima, Colima, México.

² Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, México D.F.

³ Centro universitario de investigaciones biomédicas, Universidad de Colima, Colima México

⁴ Departamento de Biomedicina Molecular, CINVESTAV-IPN, México D.F.

Palabras clave: Consumo de etanol, Diabetes tipo 1, hiperglucemia, hipertrigliceridemia

Introducción

La producción de etanol es el resultado de la fermentación de granos y frutas y su consumo se ha documentado desde hace miles de años (O'Shea, Dasarathy, McCullough, 2010; Roman, Zepeda-Carrillo, Moreno-Luna, Panduro, 2013). El alcohol se ha utilizado como un importante antiséptico. Sin embargo, cuando se consume en bebidas afecta la mayoría de los órganos del cuerpo. En el sistema nervioso central altera la memoria, la razón y el juicio, pudiendo generar una adicción.

Su consumo se ha convertido en un problema de salud pública en varios países (Mann, Smart, Govoni, 2003; WHO, 2010). Dos de los síntomas de un paciente después de haber consumido alcohol es el olor a cuerpos cetónicos y la hipotermia. La hipotermia sugiere una disminución en la producción de ATP y una posible disminución en la liberación de insulina

por parte de las células beta pancreáticas. El olor de los cuerpos cetónicos resulta de la bioconversión del etanol a acetaldehído por la enzima alcohol deshidrogenasa. El propósito es evaluar si el consumo crónico de alcohol afecta la liberación de insulina al torrente sanguíneo, favoreciendo un desarrollo transitorio de un fenotipo clínico similar al que caracteriza a la diabetes tipo 1.

La insulina es necesaria para permitir la entrada de la glucosa en varios tejidos del cuerpo, entre ellos el tejido muscular. Las células beta pancreáticas son quienes la producen y la liberan al torrente sanguíneo como resultado de un proceso en el que la glucosa ingerida de los alimentos, y absorbida en el intestino delgado es asimilada por las células beta pancreáticas sin necesidad de la insulina a través del transportador Glut-2 (De Vos, Heimberg, Quartier, Huypens, Bouwens, Pipeleers, Schuit, 1995).

La generación de energía almacenada en las moléculas de ATP que se producen como resultado del metabolismo de la glucosa mediante las vías de la glucólisis, el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa favorecen la despolarización de la membrana de estas células ya que los canales de potasio se cierran cuando las concentraciones de ATP se incrementan. La despolarización de las células beta pancreáticas activa la apertura de los canales de calcio y el incremento de este mineral en el citoplasma activan a la molécula sinaptotagmina, la cual participa en la liberación de la insulina que permanecía almacenada en vesículas (De Vos et al., 1995; Petit, Loubatieres-Mariani, 1992).

Como hipótesis de este trabajo se plantea que el consumo del alcohol puede frenar la glucólisis, el proceso de generación de ATP y con ello afectar la liberación de insulina. Este planteamiento se apoya en el hecho de que en el metabolismo del alcohol, la alcohol deshidrogenasa necesita de la coenzima nicotinamina adenina dinucleótido en su estado oxidado (NAD⁺) (Zakhari, 2006). Sin embargo, al igual que esta enzima, las enzimas gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa y la lactato deshidrogenasa, tienen dominios similares que unen al cofactor NAD⁺, a pesar de ser estructuralmente diferentes (Skarzynski, Moody, Wonacott, 1987). Las tres enzimas se localizan en el citoplasma y compiten por el NAD⁺ para llevar a cabo su función. La gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa participa en la glucólisis; la enzima lactato deshidrogenasa, en la conversión de lactato

en piruvato y la alcohol deshidrogenasa convirtiendo el etanol a acetaldehído (Jeremy, John, Tymoczko, 2008). Investigaciones previas han establecido en trabajos con ratas que puede considerarse como un consumo crónico la ingesta de etanol al 20% durante 6 meses (Zimatkin, Phedina, 2015). Esta investigación plantea la posibilidad de que en un consumo de etanol crónico del 14% en ratas Wistar, la enzima alcohol deshidrogenasa agotaría el NAD⁺ citoplasmático afectando la función de la gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa quien también requiere de esta coenzima, disminuyendo la concentración en sangre de la insulina, incrementando los niveles de la glucosa y los triglicéridos produciendo por lo tanto un cuadro clínico similar al que presentan los pacientes con diabetes tipo 1 (Watkins, Evans-Molina, Blum, Dimeglio, 2014). El trabajo se realizó tomando una concentración de etanol al 14% debido a que a concentraciones más elevadas de esta sustancia, las ratas se hacen refractarias al consumo de la bebida y también al índice de mortalidad que sufren.

Desarrollo Materiales y métodos Animales

Los experimentos se realizaron con un grupo control de 10 ratas Wistar, 5 hembras y 5 machos de 4 meses de edad con un peso aproximado de 250 gramos. Los animales fueron alimentados a libre saciedad (*ad libitum*). Se utilizaron animales de 4 meses porque a esa edad las ratas alcanzan los 250 gramos. La rata tiene un tiempo de vida máximo de 3 años y a las cinco semanas alcanza su madurez sexual (experiencia del laboratorio) por lo tanto una rata de cuatro meses se encuentra en periodo de juventud temprana en el cual son menos probables las alteraciones de tipo metabólicas y cardiovasculares.

Al inicio se procedió a cortar la cola de las ratas y a ordeñar de manera manual para obtener muestras de sangre para realizar la determinación de insulina, glucosa, triglicéridos y lactato. Posteriormente se les dio a beber agua con etanol al 14% durante 6 semanas a libre demanda. Al término de este tiempo se procedió nuevamente a realizar un corte en la cola de las ratas y a ordeñar de manera manual para obtener muestras de sangre y realizar las determinaciones anteriormente mencionadas. En el manejo de los animales se siguieron las especificaciones técnicas

para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 poniendo especial cuidado en lo referente a las Instalaciones, analgesia y anestesia de los animales y en lo respectivo a la administración de fluidos y sustancias.

Medición de lactato

La concentración de lactato en sangre se realizó utilizando un aparato de la marca Accutrend Plus, el cual realiza mediciones fotométricas de muestras de sangre que se depositan en tiras de prueba específicas (número de catálogo 03012654). Se procedió a cortar el extremo de la cola de las ratas y a ordeñar manualmente para obtener la gota de sangre, la cual se colocó sobre la tira de prueba. La medición se realizó antes de tratar a los animales con etanol al 14% y después de 6 semanas de tratamiento.

Medición de glucosa

La determinación de glucosa sérica se realizó utilizando los reactivos y el protocolo SPINREACT con número de catálogo 1001190. Para ello se incubaron 10µl de suero con 1 mililitro de la solución de trabajo, la cual contenía a las enzimas glucosa oxidasa y la peroxidasa. En el primer paso de reacción, la glucosa en presencia de oxígeno y agua es convertida en ácido glucónico y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno reacciona después con fenol y la ampirona para generar quinona, la cual es cuantificada utilizando un espectrofotómetro a una longitud de onda de 505 nm. La intensidad del color, es proporcional a la concentración de glucosa de la muestra analizada.

Medición de triglicéridos

La determinación de triglicéridos en las muestras de suero de las ratas se realizó utilizando los reactivos SPINREACT con número de catálogo 1001311. Los triglicéridos al incubarlos con la enzima lipoproteinlipasa genera glicerol y ácidos grasos libres. Luego el glicerol en presencia de ATP y la enzima glicerol cinasa es fosforilado y convertido a glicerol 3 fosfato y adenosine 5 fosfato. El glicerol 3 fosfato es convertido posteriormente en dihidroxiacetona fosfato y peróxido de hidrógeno. Este último reacciona con la 4-aminofenazona y el p-clorofenol en presencia de la enzima peroxidasa generando la quinina de color rojo la cual es medida utilizando un espectrofotómetro a una longitud de onda de 505 nm.

Medición de la insulina

La medición sérica de insulina se llevó a cabo utilizando el kit ABCAM con el número de catálogo ab1005781, el cual contenía una placa de 96 pozos recubiertos con un anticuerpo específico contra la insulina de rata. Los estándares y las muestras se colocaron en los pozos y se incubó durante una hora para permitir la unión de la insulina al anticuerpo específico. Se realizaron lavados y se adicionó un anticuerpo biotinilado dirigido contra la insulina. Después de lavar y retirar el exceso del anticuerpo biotinilado se adicionó estreptavidina conjugada a peroxidasa de rábano. Los pozos fueron lavados nuevamente y se adicionó el sustrato TMB. El color desarrollado fue proporcional a la concentración de insulina unida al anticuerpo. Se utilizó finalmente una solución que cambió el color azul al color amarillo, cuya intensidad fue medida a una longitud de onda de 450 nm con ayuda de un espectrofotómetro.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como la media del error estándar \pm EE. Todos los análisis estadísticos se realizaron, utilizando el software package SPSS 17.0. La prueba estadística utilizada fue la T-Student en la cual se consideró como una diferencia estadística cuando la p fue menor a 0.05. Las gráficas se obtuvieron, utilizando el software GrahPad Prism.

2.2.- Resultados

En la figura 1 puede apreciarse un promedio de insulina de 65.70 mIU / mL \pm 5.8 EE en el grupo control, contra 81.2 mIU/ mL \pm 8.7 EE del grupo tratado con etanol, sin encontrar una diferencia estadística significativa.

Posteriormente se analizó de qué manera, la tendencia de una menor concentración de insulina en la sangre provocada por un consumo de alcohol modulaba la concentración de glucosa en la sangre. Para este objetivo se utilizaron las mismas muestras en las que se determinó la concentración de insulina. La figura 2 muestra en el grupo control un promedio de la concentración de glucosa de 127.6 mg/dL \pm 7.24 EE, mientras que el grupo problema presenta un promedio de 163 mg/dL \pm 7.9 EE con una diferencia estadística significativa $p < 0.005$.

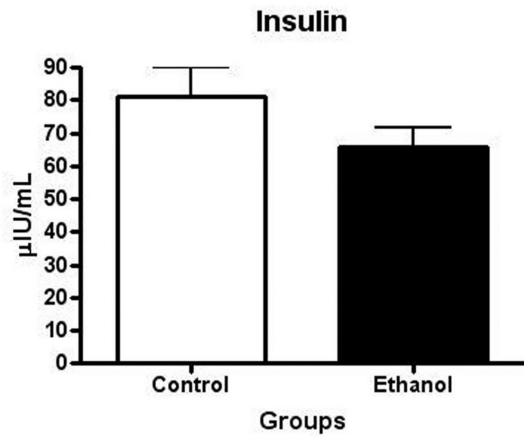


Figura 1. Análisis del consumo crónico de etanol en la liberación de insulina al torrente sanguíneo en ratas Wistar.

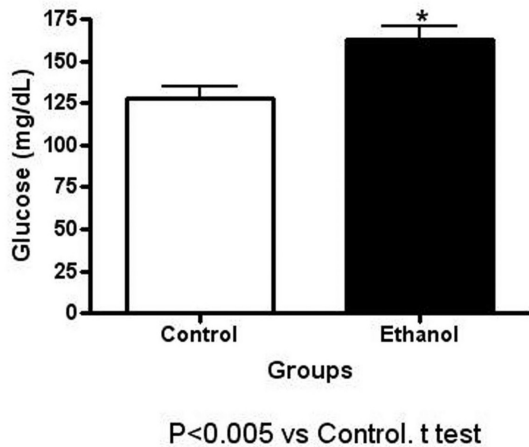


Figura 2. Análisis del efecto del consumo de etanol de manera crónica, en la concentración de glucosa sérica de ratas Wistar.

Con una menor utilización de carbohidratos por las células, era probable que se presentara una mayor movilización de triglicéridos. Se realizó esta determinación en las mismas muestras. En el grupo control, el valor encontrado fue de 36.2 mg/dL \pm 5.8 EE, comparado con 77.13 mg/dL \pm 11.7 EE del grupo problema, con una diferencia estadística significativa $p < 0.005$ (Figura 3).

Finalmente, para valorar en qué medida el consumo de etanol en el esquema utilizado bloqueó la vía metabólica de la glucólisis, se determinó la concentración de lactato en sangre antes y después del tratamiento al grupo de ratas con etanol al 14%.

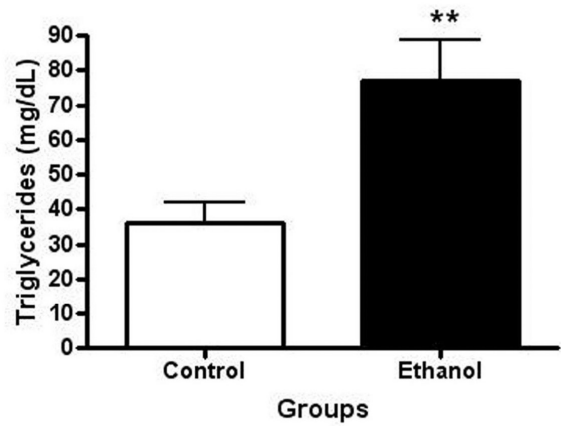


Figura 3. Análisis del efecto del consumo de etanol de manera crónica en la concentración de triglicéridos en suero de ratas Wistar.

La producción de lactato depende de la generación de piruvato, el cual es el último producto de la glucólisis. Sin embargo, de acuerdo a la hipótesis de esta investigación, esta ruta metabólica estaría bloqueada río arriba (upstream), por lo tanto, se esperaría una menor concentración de lactato en el grupo de ratas tratadas con el etanol de manera crónica. La figura 4 muestra que el valor promedio de lactato en sangre en el grupo control fue de 4.344 \pm 0.3973 mientras que en el grupo tratado con etanol fue de 3.511 mM/L \pm 0.2189 EE en el análisis estadístico, no se encontró una diferencia estadística significativa con $p = 0.0848$ (p es la probabilidad de error al comparar dos o más muestras o grupos cuando aseguramos que ambos son diferentes. $p < 0.05$ significa que se tiene un 5% de probabilidades de error en las conclusiones).

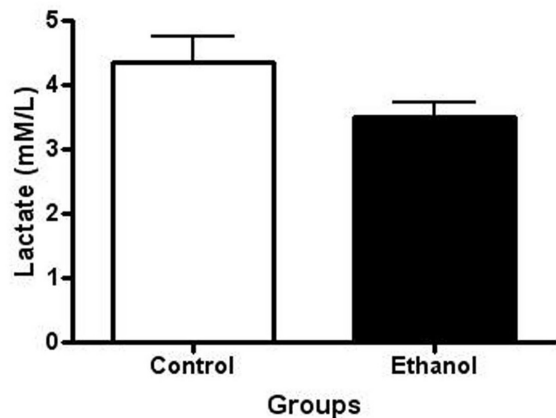


Figura 4. Análisis del efecto del consumo de etanol crónico en la concentración sérica de lactato

2.3.- Discusión

El consumo de alcohol de manera crónica inhibe a la insulina así como a la señalización del factor de crecimiento parecido a la insulina en el hígado y el cerebro produciendo esteatohepatitis, lo cual también promueve resistencia a la insulina en el hígado, estrés oxidativo y daño, con un incremento en la generación de lípidos tóxicos, como las ceramidas, las cuales incrementan la resistencia a la insulina. El incremento en el consumo de vino está relacionado con un aumento de lipoproteínas de alta densidad y niveles de colesterol, mientras que el consumo de cervezas está relacionado con un incremento en los niveles de triglicéridos. El efecto benéfico del consumo del alcohol desaparece en tomadores de alto grado (Foerster, Marques-Vidal, Gmel, Daeppen, Cornuz, Hayoz, Pecoud, Mooser, Waeber, Vollenweider, Paccaud, Rodondi, 2009).

El principal objetivo de este estudio fue examinar el impacto del consumo del etanol de manera crónica en el desarrollo transitorio de diabetes tipo 1 en ratas Wistar. La diabetes tipo 1 (T1D) es una enfermedad autoinmune que se desarrolla en periodos variables y culmina con la destrucción de las células beta pancreáticas (Tanaka, Aida, Nishida, Kobayashi, 2013), con la disminución en la concentración de insulina, el desarrollo de hiperglicemia, hipertrigliceridemia y una severa cetoacidosis (Watkins et al., 2014).

Los triglicéridos se consideran un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Los resultados de esta investigación mostraron que el consumo crónico de etanol en ratas incrementa la concentración de triglicéridos en un 300%. Existen reportes que muestran que cuando los triglicéridos se elevan, se altera el metabolismo de las lipoproteínas (McBride, 2008). El consumo del alcohol afecta varios pasos del metabolismo de las lipoproteínas, ya que altera la actividad de varias enzimas clave de este proceso como la lipoproteína lipasa, la lipasa hepática y la transferasa de grupos ester además de que el mismo alcohol sirve como un sustrato para la síntesis de triglicéridos y lipoproteínas (Frohlich, 1996). A los pacientes con hipertrigliceridemia, se les aconseja que eviten el alcohol, a pesar de que su consumo moderado es cardioprotector. En sujetos normolipémicos su ingesta incrementa de manera transitoria la concentración de los triglicéridos plasmáticos aunque

no es claro aún si en pacientes con hipertrigliceridemia ocurre este efecto (Pownall, Ballantyne, Kimball, Simpson, Yeshurun, Gotto, 1999):

Con respecto al efecto que la diabetes tipo 1 tiene en modular la concentración de lactato en sangre, existe un reporte en donde se valoró a 8 pacientes con diabetes tipo 1 y a 18 pacientes con diabetes tipo 2, se encontró un desarrollo de acidosis láctica (niveles de lactato, 5.2-27 mmol/l) (Krzymien, Karnafel, 2013). La producción de lactato depende de la generación de piruvato, el cual es el último producto de la glucólisis. De acuerdo a la hipótesis planteada en este trabajo, esta ruta metabólica estaría bloqueada por el consumo crónico de etanol en el grupo de ratas tratadas, por lo cual en estos animales se esperaba una menor concentración lactato al final del tratamiento. Los resultados obtenidos al parecer concuerdan con este planteamiento pues hubo esta tendencia aunque sin ser estadísticamente significativa.

En un estudio realizado en 24 mujeres premenopáusicas, el consumo moderado de alcohol de 26 gramos diarios durante tres semanas, no afectó los niveles séricos de glucosa e insulina (Joosten, Witkamp, Hendriks, 2011). Es probable que sea necesario incrementar la cantidad de alcohol consumida que consumen las ratas para poder observar un efecto. En las condiciones experimentales llevadas a cabo con la ratas en este estudio se considera que la concentración de etanol al 14% fue elevada, ya que un animal murió al final del tratamiento. En la literatura, se hallan estudios sobre el efectos del consumo de etanol al 30% en ratas (Sari, Bell, Zhou, 2006). Sin embargo, mientras más elevada es la concentración de etanol (por encima de una concentración de 14%), menor es el deseo de los animales por beber. Algunos estudios establecieron seis semanas de tratamiento de esta sustancia puede considerarse como un consumo crónico (Venkatraman, Shiva, Davis, Bailey, Brookes, Darley-USmar, 2003). Este fue el tiempo que se utilizó aquí en el tratamiento con etanol. Las ratas Wistar fue el primer modelo de rata utilizado en investigaciones biológicas y médicas y es actualmente uno de los modelos biológicos más utilizados en investigación. Actualmente existen 231832 reportes de investigación en la biblioteca nacional de medicina de los Estados Unidos (pubmed) en los que se ha utilizado a la rata Wistar como modelo biológico (Bruniera, Ferreira, Sa-

violi, Bacci, Feder, Pereira, Pedreira, Peterlini, Perazzo, Azzalis, Rosa, Junqueira, Sato, Fonseca, 2014; Qian, Yang, Wu, Lv, Zhang, Dai, Chen, Shi, 2014). Los resultados de estudios fisiológicos en ratas sobre el metabolismo de la glucosa pueden extrapolarse a lo que ocurre en el humano ya que existe una conservación genética, por ejemplo, en la secuencia nucleotídica del RNA mensajero que codifica a los receptores de la adiponectina AdipoR1 y AdipoR2 99% entre la rata y el humano; la insulina del humano tiene una homología en secuencia de un 76% con respecto a la de la rata y los receptores de insulina conservan una homología en secuencia del 99% entre ambas especies. Además varias evidencias experimentales han demostrado una similitud en el metabolismo de la glucosa entre el humano y la rata (Blin, Ray, Chase, Piercey, 1991; Goldrick, 1967).

Los resultados del presente trabajo muestran que el consumo de etanol al 14% en ratas Wistar incrementa los niveles de glucosa en sangre. Este incremento observado en el grupo tratado podría atribuirse al estrés ocasionado por el corte de la cola de las ratas. El estrés forma parte de una respuesta llamada lucha o huida, y es estimulada por dos hormonas producidas por la médula suprarrenal, la adrenalina y la noradrenalina, estas hormonas actúan directamente sobre varios tejidos proporcionando al organismo un gran estímulo bioenergético. La adrenalina y la noradrenalina, incrementan la tasa de degradación de glucógeno en el hígado favoreciendo el incremento de la glucosa en la sangre y en los músculos esqueléticos favorecen la liberación de glucosa. Por otra parte en los adipocitos estimulan la liberación de ácidos grasos. Tanto la glucosa como los ácidos grasos liberados entran en circulación sanguínea para ser aprovechados como combustible por el organismo (Sherwin y Saccà 1984). Si bien al cortar la cola de las ratas el estrés puede afectar los niveles de glucosa medidos experimentalmente, del análisis final de los resultados puede obtenerse una conclusión, ya que tanto el grupo control como el grupo problema están sometidos al mismo estrés y el efecto de la adrenalina y la noradrenalina es similar en ambos grupos, de esta manera, si existe alguna diferencia en los niveles de glucosa puede atribuirse solamente al efecto causado por el consumo del alcohol en el grupo tratado con esta sustancia.

Las enzimas alcohol deshidrogenasa, gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa y la lactato deshidrogenasa tienen dominios similares que unen al NAD⁺. Podría haber interrogantes sobre la cantidad de NAD⁺ que cada una de estas enzimas requieren y la cantidad de NAD⁺ que existe en la célula beta pancreática para que en un consumo de etanol crónico la alcohol deshidrogenasa agote todo el NAD⁺ y frene la vía de la glucólisis. Al respecto se ha reportado que la constante de Michaelis-Menten (Km) de las tres enzimas es similar (Km corresponde a la concentración de sustrato con la cual la velocidad de reacción enzimática alcanza un valor igual a la mitad de la velocidad máxima). La Km de la alcohol deshidrogenasa de caballo es de 20 μM, la de levadura es de 54 μM, mientras que la de la enzima gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa es de 66 μM y la de la lactato deshidrogenasa de 13 μM (Suhadolnik, Lennon, Uematsu, Monahan, Baur, 1977). Aún no hay reportes que establezcan la concentración de NAD⁺ citoplasmático en las células beta pancreáticas. Sin embargo, en estas células, la sobreexpresión aguda de la lactato deshidrogenasa, perturba el metabolismo mitocondrial de las células beta pancreáticas y la secreción de insulina (Ainscow, Zhao, Rutter, 2000), lo cual sugiere que la competencia por el NAD⁺ citoplasmático por estas tres enzimas es posible.

3.- Conclusiones

Los resultados sugieren que la ingesta de etanol de manera crónica en ratas Wistar favorece un desarrollo similar al que presentan los pacientes con diabetes tipo 1 caracterizada por una disminución en la concentración de insulina, un incremento en los niveles de glucosa en sangre y el desarrollo de hipertrigliceridemia. Es probable que a concentraciones de etanol por arriba del 14% pueda observarse un efecto significativo en la disminución de insulina liberada al torrente sanguíneo. El hallazgo más significativo sobre la ingesta de etanol en ratas fue la hipertrigliceridemia desarrollada, ya que la concentración de triglicéridos se elevó en casi un 300% con respecto al grupo control no alcoholizado. El trabajo muestra sobre todo de qué manera el consumo crónico de alcohol representa un fuerte riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis por los altos niveles de triglicéridos ocasionados. Como perspectivas del tra-

bajo está el corroborar si el fenotipo es transitorio, es decir, que al eliminar el consumo de etanol después de haberlo administrado a los animales de manera crónica, los niveles de insulina, glucosa y triglicéridos regresan a su normalidad. Sin embargo, está ampliamente reportado que los daños ocasionados por una hipertrigliceridemia crónica permanecerían (aterosclerosis e hígado graso) **i**

Agradecimientos

Agradecemos a Salvador Elisea Quintero quien es responsable del cuidado de los animales en la facultad de Medicina de la Universidad de Colima.

Bibliografía

- Ainscow, E. K., Zhao, C., and Rutter, G. A. (2000). Acute overexpression of lactate dehydrogenase-A perturbs beta-cell mitochondrial metabolism and insulin secretion. *Diabetes*. Vol. 49. 1149-1155.
- Berg, J.M., Stryer, L., Stryer T. (2007). Biochemistry. Sixth Edition. W.H. Freeman and Company, New York and Basingstoken.
- Blin, J., Ray, C.A., Chase, T.N., Piercey, M.F. (1991). Regional cerebral glucose metabolism compared in rodents and humans. *Brain Res*. Vol. 568(1-2). 215-222.
- Bruniera, F.R., Ferreira, F.M., Savioli, L.R., Bacci, M.R., Feder, D., Pereira, E.C., Pedreira, M.L., Peterlini, M.A., Perazzo, F.F., Azzalis, L.A., Rosa, P.C., Junqueira, V.B., Sato, M.A., Fonseca, F.L. (2014). Endothelial, renal and hepatic variables in wistar rats treated with *Vancomycin*. *An Acad Bras Cienc*. Vol. 86(4). 1963-1972.
- Chillaron, J.J., Sales, M.P., Flores Le-Roux, J.A., Castells, I., Benaiges, D., Sagarra, E., Pedro-Botet, J. (2013). [Atherogenic dyslipidemia in patients with type 1 diabetes mellitus]. *Med Clin (Barc)*. Vol. 141. 465-470.
- De Vos, A., Heimberg, H., Quartier, E., Huypens, P., Bouwens, L., Pipeleers, D., Schuit, F. (1995). Human and rat beta cells differ in glucose transporter but not in glucokinase gene expression. *J. Clin. Invest*. Vol. 96. 2489-2495.
- Estival, A., Clemente, F., Ribet, A. (1981). Ethanol metabolism by the rat pancreas. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. Vol. 61. 155-165.
- Foerster, M., Marques-Vidal, P., Gmel, G., Daeppen, J.B., Cornuz, J., Hayoz, D., Pecoud, A., Mooser, V., Waeber, G., Vollenweider, P., Paccaud, F., Rodondi, N. (2009). Alcohol drinking and cardiovascular risk in a population with high mean alcohol consumption. *Am. J. Cardiol*. Vol. 103. 361-368.
- Frohlich, J.J. (1996). Effects of alcohol on plasma lipoprotein metabolism. *Clin. Chim. Acta*. Vol. 246. 39-49.
- Goldrick, R.B. (1967). Effects of insulin on glucose metabolism in isolated human fat cells. *J Lipid Res*. Vol. 8(6). 581-588.
- Jeremy, M.B., John, L., Tymoczko, L.S. (2008). Bioquímica, Sexta edición, editorial reverté, España.
- Joosten, M.M., Witkamp, R.F., Hendriks, H.F. (2011). Alterations in total and high-molecular-weight adiponectin after 3 weeks of moderate alcohol consumption in premenopausal women. *Metabolism*. Vol. 60. 1058-1063.
- Krzymien, J., and Karnafel, W. (2013). Lactic acidosis in patients with diabetes. *Pol. Arch. Med. Wewn*. Vol. 123. 91-97.
- Mann, R.E., Smart, R.G., Govoni, R. (2003). The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol Res. Health*. Vol. 27. 209-219.
- McBride, P. (2008). Triglycerides and risk for coronary artery disease. *Curr. Atheroscler. Rep*. Vol. 10. 386-390.
- O'Shea, R.S., Dasarathy, S., McCullough, A.J. (2010). *Alcoholic liver disease*. *Hepatology*. Vol. 51. 307-328.
- Petit, P., Loubatieres-Mariani, M.M. (1992). Potassium channels of the insulin-secreting B cell. *Fundam. Clin. Pharmacol*. Vol. 6. 123-134.
- Pownall, H. J., Ballantyne, C. M., Kimball, K. T., Simpson, S. L., Yeshurun, D., Gotto, A. M., Jr. (1999). Effect of moderate alcohol consumption on hypertriglyceridemia: a study in the fasting state. *Arch Intern Med*. Vol. 159. 981-987.
- Qian, S., Yang, X., Wu, K., Lv, Q., Zhang, Y., Dai, J., Chen, C., Shi, J. (2014). The changes of vaccinia related kinase 1 in grafted heart after rat heart transplantation. *J Thorac Dis*. Vol. 6(12). 1742-1750.

- Roman, S., Zepeda-Carrillo, E.A., Moreno-Luna, L.E., Panduro, A. (2013). Alcoholism and liver disease in Mexico: genetic and environmental factors. *World J. Gastroenterol.* Vol. 19. 7972-7982.
- Sari, Y., Bell, R.L., Zhou, F.C. (2006). Effects of chronic alcohol and repeated deprivations on dopamine D1 and D2 receptor levels in the extended amygdala of inbred alcohol-preferring rats. *Alcohol Clin. Exp. Res.* Vol. 30. 46-56.
- Sherwin, R.S., Saccà, L. (1984). Effect of epinephrine on glucose metabolism in humans: contribution of the liver. *Am J Physiol.* Vol. 247(2). 157-65.
- Skarzynski, T., Moody, P.C., Wonacott, A. J. (1987). Structure of holo-glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase from *Bacillus stearothermophilus* at 1.8 Å resolution. *J. Mol. Biol.* Vol. 193. 171-187.
- Suhadolnik, R.J., Lennon, M.B., Uematsu, T., Monahan, J.E., Baur, R. (1977). Role of adenine ring and adenine ribose of nicotinamide adenine dinucleotide in binding and catalysis with alcohol, lactate, and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenases. *J. Biol. Chem.* Vol. 252. 4125-4133.
- Tanaka, S., Aida, K., Nishida, Y., Kobayashi, T. (2013). Pathophysiological mechanisms involving aggressive islet cell destruction in fulminant type 1 diabetes. *Endocr. J.* Vol. 60. 837-845.
- Venkatraman, A., Shiva, S., Davis, A.J., Bailey, S.M., Brookes, P.S., Darley-Usmar, V. M. (2003). Chronic alcohol consumption increases the sensitivity of rat liver mitochondrial respiration to inhibition by nitric oxide. *Hepatology.* Vol. 38. 141-147.
- Watkins, R.A., Evans-Molina, C., Blum, J.S., Dimeglio, L.A. (2014). Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl. Res.* Vol. 164(2).110-121.
- Wolfgram, P.M., Macdonald, M.J. (2013). Severe Hypertriglyceridemia Causing Acute Pancreatitis in a Child with New Onset Type I Diabetes Mellitus Presenting in Ketoacidosis. *J. Pediatr. Intensive Care.* Vol. 2. 77-80.
- World Health Organization. (2010). Management of substance abuse. Global strategy to reduce the harmful use of alcohol. Available at: http://www.who.int/substance_abuse/activities/gsrhua/en/ Accessed 13 Jun 2014
- World Health Organization. (2011). Global Health Observatory (GHO), Global Information System on Alcohol and Health (GISAH). Available at: <http://www.who.int/gho/alcohol/en/> Accessed 13 Jun 2014
- Zakhari, S. (2006). Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health.* Vol. 29(4). 245-54.
- Zimatkin, S.M., Phedina E.M. (2015). Influence of chronic alcohol consumption on histaminergic neurons of the rat brain. *Alcohol Alcohol.* Vol. 50(1). 51-55.