

**TRABAJO DE FINAL DE GRADO
GRADO EN MEDICINA**

**CONSUMO DE ALCOHOL,
SÍNDROME METABÓLICO Y
DESARROLLO DE DIABETES
TIPO 2.**

**AUTORA: ELENA HERRANZ MARTÍN
DIRECTORA: MARÍA MURIACH SAURÍ
FECHA DE LECTURA: Junio 2018**



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSITAT JAUME I**

CASTELLÓN, JUNIO 2018

ÍNDICE

<u>HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR</u>	<u>3</u>
<u>ABREVIATURAS</u>	<u>4</u>
<u>RESUMEN</u>	<u>6</u>
<u>EXTENDED SUMMARY</u>	<u>7</u>
<u>INTRODUCCIÓN</u>	<u>9</u>
<u>METODOLOGÍA</u>	<u>15</u>
<u>RESULTADOS</u>	<u>19</u>
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>37</u>
<u>CONCLUSIÓN</u>	<u>39</u>
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>40</u>



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: CONSUMO DE ALCOHOL, SÍNDROME METABÓLICO Y DESARROLLO DE DIABETES TIPO 2.

ALUMNO/A: Elena Herranz Martín

DNI: 45912497-N

PROFESOR/A TUTOR/A: María Muriach Saurí

Fdo (Tutor/a):

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

ABREVIATURAS

ADA: ASOCIACIÓN DE DIABETES AMERICANA

AG: ÁCIDOS GRASOS

ATP: ADULT TREATMENT PANEL

cAMP : ADENOSIN MONOFOSFATO CÍCLICO

BDNF: FACTOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DEL CEREBRO (DEL INGLÉS BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR)

CE: CONSUMO ELEVADO

CM: CONSUMO MODERADO

CL: CONSUMO LIGERO

CP: CORTO PLAZO

DME: DIFERENCIA DE MEDIAS ESTIMADA

DT2: DIABETES TIPO 2

ECA: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO

ECV: ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

EVAD: ESPERANZA DE VIDA AJUSTADA EN FUNCIÓN DE DISCAPACIDAD

FID: FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE DIABETES

FRCV: FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

GABA: ÁCIDO GAMMA-AMINO BUTÍRICO

GLUT1: GLUCOSE TRANSPORTER 1

g/d: GRAMOS POR DÍA

HIF-1 α : HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR 1 ALFA

HTA : HIPERTENSIÓN ARTERIAL

IC: INTERVALO DE CONFIANZA

IDF: INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION

IL-6: INTERLEUCINA 6

IS: INSULIN SENSITIVITY

MP: MEDIO PLAZO

MS: METABOLIC SYNDROME

OMS: ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

PKA: PROTEIN KINASA

RCV: RIESGO CARDIOVASCULAR

RI: RESISTENCIA A LA INSULINA

RR: RIESGO RELATIVO

SI: SENSIBILIDAD A LA INSULINA

SIGN: SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK

SM: SÍNDROME METABÓLICO

TCA: TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL

TG: TRIGLICÉRIDOS

TNF- α : FACTOR DE NECROSIS TUMOR ALFA (DEL INGLÉS TUMOR NECROSIS FACTOR ALFA)

T2D: TYPE 2 DIABETES

VEGF: FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (DEL INGLÉS VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR)

RESUMEN

Esta revisión se fundamenta en base a la controversia existente sobre la influencia del alcohol en el desarrollo de síndrome metabólico (SM) y diabetes tipo 2 (DT2). **Objetivo:** Sintetizar y analizar las revisiones, revisiones sistemáticas y meta-análisis que relacionen el consumo de alcohol y el riesgo de desarrollar SM y DT2. **Metodología:** Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed y Scopus de artículos publicados en inglés y español entre enero de 2008 y diciembre de 2017 que analizaran el riesgo de desarrollo de SM y DT2 asociados al consumo de alcohol. Se evaluó la calidad de los artículos con la herramienta SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). **Resultados:** Se encontraron 2321 estudios, de los cuales finalmente se incluyeron 26 en la revisión. Dichos trabajos parecen indicar que un consumo moderado ejerce un papel protector sobre el desarrollo de SM y DT2, contribuyendo a un mejor perfil de sensibilidad a la insulina (SI). El consumo elevado sin embargo parece ejercer como factor de riesgo. El papel protector podría variar en función del tipo de bebida alcohólica, así como del género y la raza de los consumidores. **Conclusiones:** Aunque parece ser que niveles elevados de consumo de alcohol aumentan el riesgo de DT2 y que niveles ligeros y moderados lo disminuyen, la evidencia disponible no es robusta, siendo necesarios estudios más rigurosos y con categorías estandarizadas de consumo.

PALABRAS CLAVE: ALCOHOL – DIABETES TIPO 2 – SÍNDROME METABÓLICO – ALCOHOLISMO – RESISTENCIA A LA INSULINA

ABSTRACT

This review is based on the existing controversy about the influence of alcohol on the development of metabolic syndrome (MS) and type 2 diabetes (T2D). **Objective:** To synthesize and analyze the reviews, systematic reviews and meta-analyzes that relates consumption of alcohol and the risk of developing T2D. **Methodology:** A systematic research was undertaken in PubMed and Scopus of articles published in English and Spanish between January 2008 and December 2017, which will analyze the risk of developing MS and T2D associated with alcohol consumption. The quality of the articles was evaluated with the tool SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). **Results:** 2321 studies were found, among which 26 were finally included in the review. These studies seem to indicate that moderate consumption plays a protective role in the development of MS and T2D, contributing to a better profile of insulin sensitivity (IS). This protective role could vary depending on the type of alcoholic beverage, as well as gender and race. **Conclusions:** Although it seems that high levels of alcohol consumption increase the risk of T2D and that light and moderate levels decrease it, the

available evidence is not robust, being necessary more rigorous studies and with standardized categories of consumption.

KEY WORDS: ALCOHOL – TYPE 2 DIABETES – METABOLIC SYNDROME – ALCOHOLISM – INSULIN RESISTANCE

EXTENDED SUMMARY

Introduction

Type 2 diabetes is a chronic pathology whose prevalence is constantly increasing, leading to an increase in morbidity and cardiovascular risk in a large number of patients who suffer from it. Type 2 diabetes accounts for 90% of diabetes cases and, although it is a disease that has a certain genetic load, environment and similar factors of each individual are of crucial importance heavily in the risk of developing it. Therefore, there is a high interest on studying certain variables as possible risk factors. On the other hand, the SM is a state that we can be called prediabetic, since it entails an increase in the risk of suffering cardiovascular diseases and T2D. Nowadays a lot has been studied about the factors that can influence the development of both entities. The present work is concretely focused on the consumption of alcohol. Despite the fact that it has been studied for many years and that there is a wide variety of studies performed in vitro and in vivo, both in animals and humans, the results obtained are not robust and consistent enough. Consequently, a systematic review of studies of the last 10 years has been carried out in this paper in order to synthesize the evidence available so far on epidemiological issues.

Objectives

1. Synthesize and analyze what has been published in relation to the influence of alcohol on the development of T2D in its epidemiological aspect.
2. Observe how alcohol consumption influences the development or modification of SM variables as a prediabetic state.

Methodology

Regarding the methodology used, a research was carried out in Pubmed and Scopus of the reviews, systematic reviews and meta-analyzes in the last 10 years, which evaluated the relationship of alcohol with the risk of developing MS, the risk of developing T2D and how some variables of interest affect the control of diabetes. The selection of these articles followed

a previously established inclusion criteria. Subsequently, a descriptive analysis of the different studies was carried out and presented in a summary table. A methodological evaluation of all the articles was undertaken using the SIGN evaluation scale.

Results

The results are extracted from the 26 included articles that can be seen disaggregate into sections in the results paragraph. It is observed that the prevalence of both entities under study (MS and T2D) have a high percentage of prevalence in people with alcohol disorders in relation to the general population. However levels of consumption of alcohol for this situation are not established. In relation to the variables of interest of the diabetic patients, is not observed a harmful influence on glycemic control in these patients. Concerning SM, a moderate consumption of alcohol seems to protect from its development. Regarding individually the parameters, it has been observed that alcohol increases blood pressure, HDL and triglycerides, as well as improving insulin sensitivity. In relation to the development of DT2, standardized levels of consumption are not established, neither is a congruence found in relation to diagnostic methods of diabetes, leading to difficulties in the unification of the results. However, the trend suggests a protective role of alcohol at moderate levels of consumption. The differences between the type of alcoholic beverages are also analyzed, obtaining wine a better profile, due to its content of polyphenols, related to cardiovascular risk and the development of T2D. Finally, regarding genetics, it seems that these effects that have been discussed are not applicable to Asian population because of the genetic profile in relation to the enzyme dehydrogenase 2.

Discussion and conclusion

Although the results do not provide clear guidelines to support recommendations with accurate consumption data, it must be understood that the advice given to patients must always be individualized. In general terms, the results of the review show that moderate alcohol consumption could exert a protective role on the development of MS as a prediabetic state, following the same protective trend in T2D. However, the heterogeneity of the design criteria and the inclusion of the studies make the conclusion less precise than expected, and it is not possible to determine exact consumption levels to recommend.

INTRODUCCIÓN

Si a nuestro alrededor hiciéramos un sondeo y solicitáramos a los encuestados que enumeraran las razones más prevalentes de mortalidad, muchos seguramente apuntarían al cáncer, accidentes de tráfico y eventos cardiovasculares como posibles candidatos a estar en el podium de causas de muerte. Si realizáramos la misma encuesta en referencia a la morbilidad, es posible que aparecieran otras preocupaciones como son la dieta, las enfermedades crónicas y el estilo de vida. Bien es cierto, que la mortalidad como concepto y término, siempre conlleva un mayor interés que la morbilidad, tanto en el ciudadano de a pie, como de cara a las inversiones en investigación. Sin embargo, redirigiendo nuestro punto de vista hacia dos conceptos que seguramente están incluidos en el ámbito de la morbilidad, como son el desarrollo de SM y DT2, y enfocando sendos en su relación con el consumo de bebidas alcohólicas, aparece un campo amplio de actuación por parte de los profesionales en sanidad y una vertiente potente para la investigación.

La Diabetes Mellitus es una enfermedad compleja que afecta al metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas, con una etiopatogenia diversa que da lugar a sus diferentes tipos; todos caracterizados por la presencia de niveles elevados de glucosa plasmática, que da lugar al desarrollo de complicaciones, tanto agudas como a largo plazo. Existen dos subtipos principales de esta patología, la Diabetes tipo 1, la cual se caracteriza por una destrucción irreparable de las células B y por ello también llamada insulino dependiente; y la DT2, donde las células B no son capaces de secretar la insulina o de responder a ella de manera adecuada, en respuesta a los estímulos por parte de la glucemia del individuo [1, 2].

La DT2, constituye el 90% del total de casos de diabetes y aparece en sujetos que presentan resistencia a la insulina (RI) y/o un déficit relativo de ésta. Los criterios de diagnóstico de esta entidad son compartidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Federación Internacional de Diabetes (OMS-FID) y la Asociación de Diabetes Americana(ADA) (Tabla 1).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS ADA (2017)
1. Hemoglobina glucosilada $\geq 6,5$ % *. <i>El test debe realizarse en un laboratorio que use un método certificado por el National Glicohemoglobin Standardized Program (NGSP) y estandarizado según el ensayo Diabetes Control and Complication Trial (DCCT).</i>
2. Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl*. <i>El ayuno se define como la no ingesta calórica durante al menos 8h.</i>
3. Glucemia plasmática a las 2h después del test de tolerancia oral a la glucosa (con 75 g de

glucosa) ≥ 200 mg/dl *.
4. Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica **.
*: Una cifra diagnóstica de DM con cualquiera de estos test (salvo si hay síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica) ha de confirmarse mediante una segunda determinación, preferentemente con el mismo test.
** : El criterio descrito en el punto 4 no precisa confirmación.

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de Diabetes Mellitus (ADA 2017).

Según las estimaciones, 422 millones de adultos en todo el mundo padecían diabetes en 2014, frente a los 108 millones de 1980. La prevalencia mundial de la diabetes casi se ha duplicado en ese periodo de tiempo, pues ha pasado del 4,7% al 8,5% en la población adulta.

Por otro lado, en 2012, la diabetes provocó 1,5 millones de muertes. Además, niveles de glucosa en sangre superiores a los deseables, provocaron otros 2,2 millones de muertes, al incrementar los riesgos de enfermedades cardiovasculares (ECV). Es importante destacar también, que un 43% de estos 3,7 millones de muertes ocurren en personas con menos de 70 años [3].

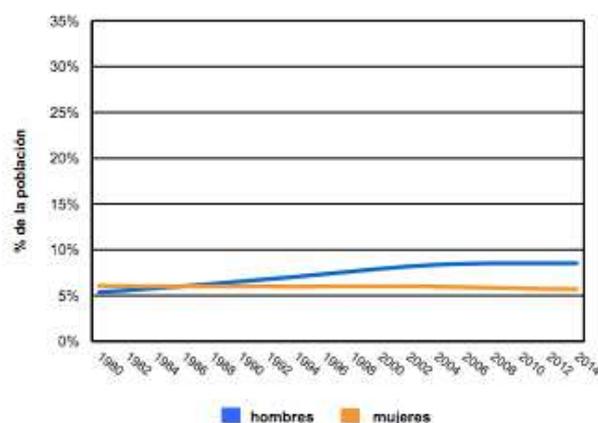


Figura 1. Gráfico en representación del aumento de prevalencia de la diabetes. Fuente: Informe mundial sobre la diabetes. OMS. 2016.

El SM es otra entidad en relación con el metabolismo del individuo, que conlleva un mayor riesgo de padecer ECV y de desarrollar DT2, factor por el cual también es de interés el estudio de su relación con el alcohol. El SM es la asociación de varios factores de riesgo cardiovascular (FRCV), incluidos obesidad abdominal, dislipemia, hipertensión arterial (HTA) y alteración de la glucosa, que pueden coexistir en un mismo paciente, siendo los mecanismos subyacentes la adiposidad abdominal y la RI, que generalmente van acompañados de hiperinsulinismo. Existen varias definiciones de SM, siendo las más usadas las del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP- III), y las de la International Diabetes Federation (IDF). (Tabla 2).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SM	
ATP – III	Tres criterios de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Obesidad central (perímetro abdominal \geq 102 cm en varones y \geq 88 cm en mujeres). - Triglicéridos \geq 150 mg/dl - HDL (<40 en varones y <50 en mujeres). - HTA (PAS \geq 130 y/o PAD \geq 85 mmHg, o toma de antihipertensivos). - Glucemia venosa basal \geq 100 mg/dl.
IDF	Obesidad central (europeos : perímetro abdominal \geq 94 cm en varones y \geq 80 cm en mujeres) o IMC $>$ 30kg/m ² junto con dos o más de los siguientes factores: <ul style="list-style-type: none"> - Triglicéridos \geq 150 mg/dl o tratamiento específico para los mismos. - HDL (<40 en varones y <50 en mujeres) o tratamiento específico para los mismos. - HTA (PAS \geq 130 y/o PAD \geq 85 mmHg, o toma de antihipertensivos). - Glucemia venosa basal \geq 100 mg/dl o DM previamente diagnosticada

Tabla 2. Criterios definatorios de Síndrome Metabólico.

Una de las razones que explican que el SM esté de moda es su elevada prevalencia, que en 2008 ostentaba los siguientes datos: el 12% de españoles trabajadores, el 22% de la población general española y el 41% de los pacientes con cardiopatías en España estaban bajo el umbral de diagnóstico de SM [4].

En relación a la elevada prevalencia e incidencia de las patologías que se han comentado previamente, resulta interesante el estudio de un factor de riesgo que en sí mismo supone un problema de salud importante a nivel mundial. Así, en general, el 5,1% de la carga mundial de

morbilidad y lesiones es atribuible al consumo de alcohol, calculado en términos de la esperanza de vida ajustada en función de la discapacidad (EVAD). En 2012, unos 3,3 millones de defunciones, o sea el 5,9% del total mundial, fueron atribuibles al consumo de esta sustancia. El uso nocivo de alcohol es un factor causal en más de 200 enfermedades y trastornos, donde encontramos sobretodo las ECV. Asimismo, el consumo nocivo de alcohol genera una carga sanitaria, social y económica considerable para el conjunto de la sociedad [5].

Pese al gran conocimiento de la fisiopatología de la diabetes en sí misma, no se conoce cómo interfiere el alcohol en el desarrollo de la patología como tal. La relación entre ambos es motivo de controversia en las publicaciones que se han encargado de investigar los posibles mecanismos entre alcohol y riesgo de DT2. Por un lado existen evidencias de que el alcohol podría inducir cierta RI, y por ello la DT2 se ha empezado a reconocer clínicamente como una posible complicación del alcoholismo [6]. Por otro lado, estudios recientes indican que un consumo moderado de alcohol podría tener efecto protector conduciendo a un mejor perfil en relación a la SI y por tanto disminuir el riesgo de padecer DT2 [7,8].

La posibilidad de esta variedad de hipótesis, puede radicar en el hecho de que los islotes de Langerhans, dispersos dentro de la sección de páncreas endocrino y lugar donde radican las células beta encargadas de la síntesis de insulina, son estructuras dinámicas [9]. Los islotes pueden experimentar procesos de transdiferenciación (hiperplasia y metaplasia) inducidos por procesos fisiopatológicos que acaban conduciendo a la diabetes [10]. Esta situación de transdiferenciación, donde se ve modificado el tejido pancreático en busca de adaptarse a las nuevas condiciones, se podría mantener hasta que el sistema fracasa por sobrecarga, dando lugar a cierta intolerancia a la glucosa, que se considera frecuentemente un equivalente al SM. El siguiente paso en este proceso, sería el desarrollo de una DT2 abierta, con incipiente repercusión en el individuo [11].

En cuanto a los mecanismos por los que el alcohol podría alterar la función de la célula B pancreática, la ingesta continua de alcohol se correlaciona positivamente con el desarrollo de obesidad abdominal, uno de los parámetros más importantes dentro del SM [11], con la inducción de un aumento en la concentración de los ácidos grasos libres (AGL) y con un aumento de la lipogénesis [12], todos ellos procesos relevantes en el conjunto del diagnóstico de SM. Esto evidencia que el alcohol podría aumentar el riesgo de padecer SM, y de hecho ya en 1979, se describió que el alcohol y sus metabolitos son capaces de modular la secreción de insulina in vitro [13].

Con respecto a los mecanismos que guardan una relación directa entre el consumo de alcohol y el riesgo de desarrollo de DT2, un estudio propuso que la regulación al alza de las adipocinas

inflamatorias (TNF- α , IL-6, leptina y VEGF) y los indicadores de hipoxia (HIF-1 α y GLUT1) tras el consumo de alcohol, podrían ser los mecanismos subyacentes de la disfunción pancreática [14].

También se ha propuesto que la inducción de la disfunción de las células pancreáticas y la apoptosis por la administración crónica de alcohol, podría actuar a través de la nitración y la regulación a la baja de la glucoquinasa [15]. Otro posible mecanismo, viene determinado por el receptor GABA tipo A, que se encuentra en la célula pancreática y modula la insulina autocrina, los resultados de un estudio mostraron que la disfunción inducida por el alcohol de la célula pancreática implicaba la inhibición de la señalización GABAérgica con sus relativas consecuencias en la secreción insulínica [16].

Un mecanismo que en contraposición parece otorgar un perfil protector al alcohol sobre la SI, implica una mayor concentración de adiponectina tanto en estudios *in vitro* como de intervención tras su consumo [17,18]. Esta vertiente enlaza el consumo de alcohol con la reducción de peso, ya que la adiponectina participa en mejorar la SI y la oxidación de los ácidos grasos (AG) en varios tejidos.

En relación a si es el patrón de consumo, agudo o crónico, lo que aporta el potencial diabetogénico a éste, hay estudios que informan de ambas situaciones. En un ingesta aguda se ha evidenciado que el alcohol es capaz de incrementar los niveles intracelulares de cAMP, tanto *in vivo* como *in vitro*, a través de una vía dependiente de Ca²⁺. Esto conlleva una serie de cascadas en las que se modificaría el flujo de Ca²⁺ celular y tendría sentido por tanto pensar que la hiperinsulinemia inducida por la resistencia periférica a ésta, es agravada por el etanol a través de mecanismos iniciales modulados por una ruta Ca²⁺/cAMP/PKA [19, 20]. Sin embargo estas evidencias no explicarían la transición de las células B a un estado más avanzado en el proceso.

Por otro lado el estudio del consumo crónico de alcohol se postula como una amenaza a la defensa antioxidante del organismo. El estrés oxidativo y por tanto la descompensación de los sistemas redox y los procesos inflamatorios, son factores que se relacionan con el desarrollo y la progresión del SM [21]. Aunque las especies reactivas de oxígeno son una de las señales a través de las cuales se responde a la glucosa y se secreta la insulina, una situación crónica de estrés oxidativo puede dañar las células B [22,23].

Por otro lado, en beneficio del papel protector del alcohol, los mecanismos potenciales del vino en la protección contra la diabetes también han sido ampliamente estudiados. Sugieren que la protección contra el estrés oxidativo-nitrosativo podría explicar en parte la disminución de los

riesgos de DT2 asociados con el consumo de vino por su alto contenido en polifenoles, los cuales han demostrado en estudios tanto *in vitro* como *in vivo* su potencial antioxidante. Un ejemplo es la inhibición de la oxidación LDL como factor protector cardiovascular. [24].

Los estudios epidemiológicos generan controversia de nuevo. Un reciente meta-análisis y revisión sistemática sobre los efectos del consumo moderado de alcohol en la DT2, no ha podido concluir que un consumo moderado de alcohol afectara sobre el control de la glucemia [25]. Es por ello que reseñamos que el papel diabetógeno del alcohol sigue en tela de juicio. Otro estudio informó que en pacientes varones con DT2, el índice de SI aumentó después de la ingesta de 40 g de alcohol (40% v/v), lo que implica que hay un mecanismo subyacente en el que el alcohol mejora el perfil insulínico, y refuerza por tanto la relación inversa del alcohol con el riesgo de desarrollo de DT2 [26].

Por otra parte la disyuntiva en esta relación puede nacer por el hecho de que algunos artículos defienden que son los componentes bioactivos (que no el alcohol) presentes en las bebidas alcohólicas, los que son capaces de modular el metabolismo de la glucosa, el metabolismo lipídico, la SI y la función de los islotes [27, 28]. Sin embargo, también están aquellos que defienden que es el alcohol por él mismo quien ocasiona, sobretodo atendiendo a la cantidad de ingesta de éste, una modulación en el riesgo de padecer la enfermedad [29].

Por ello el objetivo de esta revisión es, en primer lugar responder a la pregunta de cómo actúa el alcohol en el riesgo de DT2 en su vertiente epidemiológica, y en segundo lugar, sintetizar los hallazgos actuales en base a la relación del alcohol en la influencia sobre el riesgo de desarrollar SM como estado prediabético.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una revisión cuyo objetivo es la síntesis de evidencia actual en relación a la asociación entre el consumo de bebidas alcohólicas y el riesgo de desarrollar SM y DT2. Se seleccionan los tipos de estudios de revisión narrativa, revisión sistemática y meta-análisis debido a la gran cantidad de información publicada en relación al objetivo de estudio de la revisión. El motivo de elección de estos diseños de estudio, es porque son los que pueden incluir en ellos niveles de evidencia más altos y/o una síntesis de evidencia previa.

La búsqueda se ha realizado con las **palabras clave**: *alcohol, diabetes type 2, metabolic syndrome, insulin resistance, ethanol, pancreas y alcoholism*, relacionadas mediante el operador booleano AND. La razón para incluir únicamente este tipo de nexos es que lo que se pretende estudiar es la interrelación de estos conceptos en el mismo contexto. Las combinaciones y resultados cuantitativos de la búsqueda se especifican en la tabla 3 y el proceso realizado en el diagrama de flujo correspondiente a la figura número 2.

Los filtros de búsqueda son los siguientes: diseño de estudio de revisión, revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados en **inglés y español** entre **enero de 2008 y diciembre de 2017** de las bases de datos **Scopus y Pubmed**. Los criterios de inclusión son: 1) Artículos publicados en los últimos 10 años con el objetivo de analizar los estudios más actuales que investigaran la asociación propuesta. 2) Estudios realizados únicamente en **humanos** a fin de poder seleccionar la evidencia más práctica para la asistencia clínica. 3) La población de estudio incluye únicamente individuos **mayores de 18 años**. 4) La variable resultado o conclusión del estudio se relaciona con el riesgo de desarrollo de SM o DT2 en relación al consumo de alcohol, control glucémico en respuesta al consumo alcohol o variabilidad en la sensibilidad a la insulina tras consumo de alcohol. Tras las recopilaciones del texto completo y su lectura, 26 artículos cumplen los criterios de inclusión en la revisión.

Términos de Búsqueda	PubMed	Seleccionados en PM	SCOPUS	Seleccionados en Scopus
ALCOHOL AND DIABETES TYPE 2	157	14	272	14
ALCOHOL AND METABOLIC SYNDROME	320	7	563	4
ALCOHOL AND INSULIN RESISTANCE	243	1	359	6
ETHANOL AND PANCREAS	45	1	53	1
ETHANOL AND DIABETES TYPE 2	13	5	14	3
ALCOHOLISM AND DIABETES TYPE 2	255	10	27	4
TOTAL	1.033	38	1288	33

Tabla 3. Resultados de la búsqueda en las bases de datos.

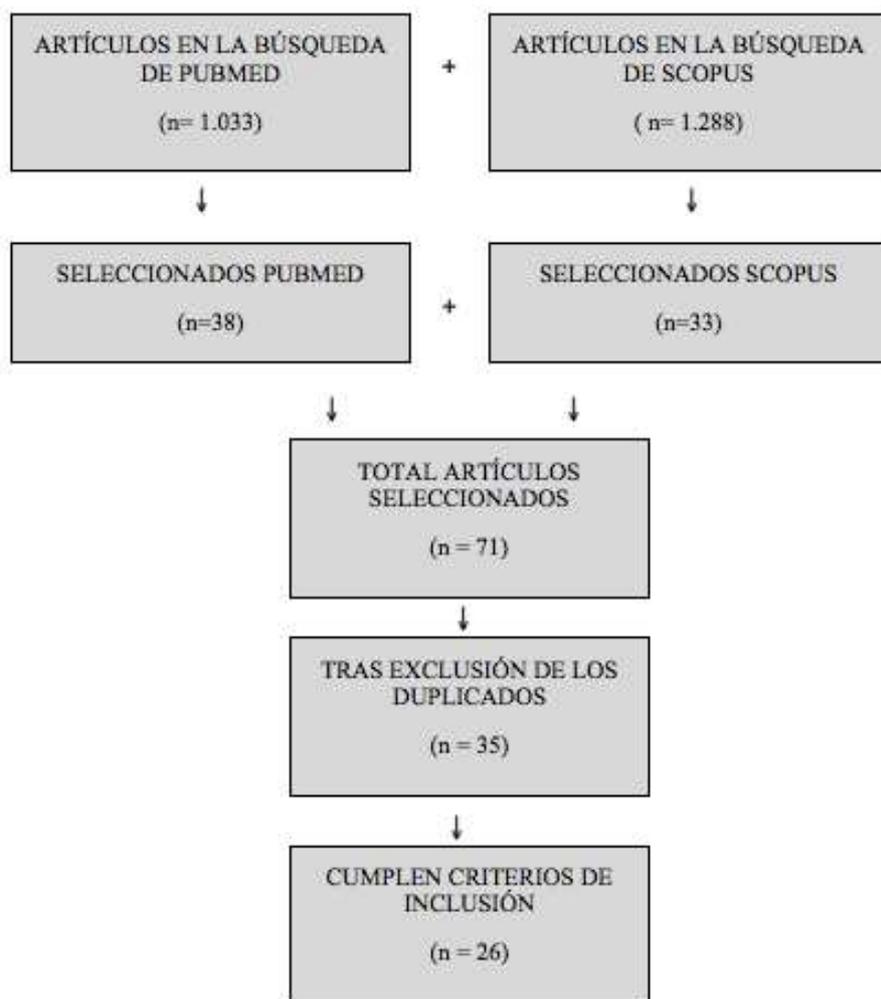


Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda.

Dentro del apartado de resultados se procede a una evaluación metodológica de los estudios seleccionados. Este tipo de evaluaciones valora, mediante escalas estandarizadas, la metodología en función de cada diseño de estudio. Tienen en consideración los ítems que son significativos a la hora de tener un nivel de calidad determinado dentro de cada tipo de estudio. En función a esta puntuación, se pueden valorar las conclusiones extraídas y la posibilidad de sesgos. Estas listas de verificación se sometieron a evaluación y adaptación para cumplir con los requisitos de SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) y conseguir así un equilibrio entre el rigor metodológico y la practicidad de uso. En nuestro caso usamos la checklist de la SIGN como método de evaluación metodológica. Dicha lista consta de una total de 12 ítems, donde dos de ellos únicamente son aplicables en el caso de que el diseño de estudio sea un meta-análisis (los ítems marcados con un asterisco a continuación). Los ítems que evalúan se muestran en la siguiente tabla (Tabla 4). Las posibles respuestas son: Sí, No, No se puede objetivar y No es aplicable. Se asigna un punto únicamente cuando la respuesta es Sí.

Ítem	Descripción
1	La pregunta de investigación está claramente definida y los criterios de inclusión / exclusión se deben enumerar en el documento.
2	Se realiza una búsqueda exhaustiva en la literatura.
3	Al menos dos personas deberían haber seleccionado los estudios.
4	Al menos dos personas deberían haber extraído los datos.
5	El estado de la publicación no se usó como criterio de inclusión.
6	Los estudios excluidos se enumeran.
7	Se proporcionan las características relevantes de los estudios incluidos.
8	La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó e informó.
9	¿Se utilizó adecuadamente la calidad científica de los estudios incluidos?
10	Se usan métodos apropiados para combinar los hallazgos individuales del estudio.*
11	La probabilidad de sesgo de publicación se evaluó adecuadamente.*
12	Los conflictos de interés son declarados

Tabla 4. Ítems evaluados mediante la escala SIGN.
(*Ítems aplicables únicamente a los meta-análisis)

Extracción de datos

Para la extracción de la información se diseñó una tabla a fin de simplificar y resumir las características de los estudios incluidos. A continuación se van a explicar los ítems analizados en ésta, la cual se encuentra en el apartado de resultados:

-Título: enuncia el título íntegro del artículo en cuestión.

-Autor / año / revista: nombra el autor, el año de publicación y la revista donde encontrar el artículo.

-Objetivo: formula el objetivo de cada artículo.

-Variable resultado: la heterogeneidad de los diferentes estudios conlleva una variedad amplia de medidas diferentes de sus hallazgos. En este apartado se especifica de qué manera se obtienen los resultados en cada artículo.

-Muestra: describe según lo aportado por cada estudio, las características de la muestra y, si lo especifica, el número de individuos o estudios incluidos. En la modalidad de revisión, la muestra es la adjunta a la bibliografía pertinente en cada artículo.

-Resultados: síntesis de la manera más descriptiva posible de los resultados obtenidos en los diferentes estudios.

-Conclusión: postula la conclusión extraíble en términos generales de cada estudio.

-SIGN: evaluación de la validez metodológica.

RESULTADOS

Tras realizar el proceso de búsqueda en las bases de datos, se hallaron 2321 artículos que cumplían los criterios de búsqueda citados en el apartado de material y métodos. Se seleccionaron 71 en base a la lectura del resumen. De éstos se eliminaron 45 artículos, por estar duplicados (mismo estudio en diferentes bases de datos) o por no aportar datos relevantes en relación al objetivo de la revisión tras su lectura completa. Finalmente se incluyeron en la revisión 26 artículos en base a los criterios de inclusión y su lectura previa (8 de ellos meta-análisis y revisión sistemática conjuntamente, 16 revisiones sistemáticas o narrativas y 2 meta-análisis). De la base de datos de Pubmed, se han extraído 22 de los seleccionados y de Scopus, finalmente 4. Del total de los 26 seleccionados, 9 se centran en el estudio de un estado que se puede considerar prediabético como es el SM y los 17 restantes se enfocan en aspectos relevantes de la influencia del alcohol en la evolución hacia el desarrollo de DT2. Uno de los artículos es de estudio exclusivo en población japonesa [30], mientras que por lo general, el resto se basa principalmente en sujetos europeos o americanos.

En la tabla 5 se describen las principales características de los estudios. En aquellos que incluyen en su diseño el llevar a cabo un análisis cuantitativo de los estudios, es decir un meta-análisis, el rango de estudios incluidos es de 5 a 38. A continuación se realiza la agrupación de resultados según apartados que pueden ser de interés a la hora de extraer conclusiones.

- **Estudios en sujetos con Trastorno por Consumo de Alcohol (TCA):** Dos de los estudios evalúan la relación de incidencia tanto de SM como de la DT2 en pacientes con TCA (definido en el DSM V). El primero de ellos informa de que la prevalencia de DT2 en este grupo de pacientes es de 11.9 % (IC 95 %: 9.3 – 15.1) y que por tanto son un grupo de pacientes en los que sería interesante realizar un cribado de DT2 [31]. En el segundo, enfocado al SM, postulan que la mayoría de estudios revisados evidencian un aumento de prevalencia de SM en la población con TCA y que por tanto, desde una perspectiva cardiometabólica, el consumo de alcohol puede ser objetivo de recomendaciones acerca del estilo de vida en estos pacientes [32]. Esto plantea, que sin determinar la cantidad exacta que interfiere en el desarrollo de DT2, el consumo de alcohol en sí mismo tiene un papel en la fisiopatología de la diabetes, ya que en ambas poblaciones de estudio hay un aumento de la prevalencia respecto a la población general, pese a no ser determinados los valores de consumo de alcohol y pudiendo ser el consumo elevado, el que ocasione este aumento de prevalencia observado. El cribado sería una posibilidad de prevenir los eventos de índole CV a los que se predisponen los sujetos tanto con SM como con DT2.

- **Estudios sobre el desarrollo de SM:** Atendiendo ahora a los prolegómenos de la diabetes, se van a comentar los resultados de los estudios que indican como varían los diferentes parámetros

del SM en función del consumo de alcohol. Se ha descrito que cuando la diabetes no está establecida todavía, el riesgo de desarrollarla de los sujetos diagnosticados de SM es 5 veces mayor que en aquellos que no cumplen criterios de SM [34]. Un estudio cuya población incluía un subgrupo de adultos coreanos, sugirió efectos adversos del consumo de alcohol en todos los componentes del SM para este perfil de sujetos [32]. Otro estudio en el cual el riesgo ha sido estudiado tras una estratificación por geografía, indica que en la población adulta de Shanghai existe un mayor riesgo de SM en sujetos que consumen alcohol independientemente de la cantidad de consumo de alcohol [35]. Sin embargo, la relación del consumo de alcohol con cada componente del SM es multifacética: aunque la ingesta de alcohol se ha asociado con un mayor riesgo de HTA, por contra se asocia a una mejor SI. A su vez, el consumo de alcohol se asocia con mayores niveles de colesterol HDL y triglicéridos altos. [36].

Atendiendo a datos de consumo más concretos, uno de los meta-análisis con mayor nivel de evidencia de los seleccionados, informa de que el consumo de alcohol de menos de 40 g/d en hombres y 20 g/d en mujeres redujo significativamente la prevalencia de SM. Este mismo estudio también informa de la OR del alcohol como factor protector para el SM por categorías de consumo y sexos, observando lo siguiente: en una primera categoría comprendida para mujeres entre 0.1-19.99 g/d y para hombres 0.1-39.99 g/d, se observó un efecto protector con unas OR y sus correspondientes IC respectivamente de OR 0.75(IC 95% 0.64 – 0.89) en mujeres y OR 0.84 (IC 95% 0.75 – 0.94) en hombres. En la segunda categoría (mujeres de 20-39.99 g/d, hombres 40-59.99 g/d) pasó a ser no significativo pese a que seguía manteniendo la tendencia protectora con una OR de 0.95 en hombres y mujeres 0.81. En la categoría de consumo elevado > 40g/d, > 60 g/d en mujeres y hombres, no fue significativo para ningún género [37]. Por otro lado, en otro meta-análisis, se evidenció que comparando con un grupo control de abstemios, el bebedor ligero se asoció con una disminución del riesgo de SM con un RR de 0.86, (IC 95%: 0.75 - 0.99), mientras que el bebedor de consumo elevado se asoció con un aumento riesgo de SM con un RR de 1.84 (IC 95%: 1.34 - 2.52). Los hallazgos de este meta-análisis muestran una asociación en forma de J entre el consumo de alcohol y el riesgo de SM en Europa [35]. En resumen, el consumo moderado de alcohol parece conducir a un HDL más alta, una glucosa más baja y a un mayor nivel de TG, peso y presión sanguínea. En conjunto según lo observado, el consumo moderado de alcohol podría asociarse con un menor riesgo de SM en conjunto, sugiriendo así efectos pleitrópicos del consumo moderado [38, 39].

- Estudios en relación al desarrollo de DT2: En relación a la temática central de a revisión, se comentan a continuación los hallazgos de resultados en referencia al consumo de alcohol y riesgo de DT2. Como hemos visto en la literatura previa, no se ha llegado a un consenso sobre el papel del alcohol sobre el riesgo de desarrollo de la DT2. Las diferencias relatadas en esta asociación pueden ser debidas a las distintas características de base de los grupos control

utilizados en los diferentes estudios. Así, se han tenido en cuenta grupos de abstemios (no habiendo consumo alcohol nunca a lo largo de su vida), bebedores ligeros o ex bebedores, lo que puede influenciar y ser un factor de confusión para establecer la asociación [40]. Una de las grandes controversias que nace en la afirmación de que el alcohol se puede considerar como un factor protector, es el hecho de que cada estudio establece sus propias categorías de consumo y no hay unos límites estandarizados de lo que se considera el consumo ligero, moderado o elevado. De igual modo, los diferentes estudios no usan la misma definición de DT2; en algunos estudios el diagnóstico es autoinformado, en otros se basa en la medicación antidiabética recetada, en los valores de glucosa en plasma en ayunas o en una prueba de tolerancia oral a la glucosa a las 2 horas [41]. Sin embargo la mayoría de casos analizados coinciden en la conclusión de que el alcohol es factor protector a niveles de consumo moderado, aunque no se establezcan las mismas cantidades de gramos por día de consumo de alcohol en las diferentes categorías. El primer estudio que vamos a comentar en este apartado encontró una relación en forma de U para ambos sexos. En comparación con los abstemios de por vida, el RR para la DT2 entre los hombres fue protector al consumir 22 g/d de alcohol (RR 0.87 [IC 95% 0.76-1.00]) y se volvió perjudicial con poco más de 60 g/d de alcohol (RR 1.01 [IC 95%: 0.71-1.44]). Entre las mujeres, el consumo de 24 g/d de alcohol fue protector (RR 0,60 [IC 95%: 0.52-0.69]) y se volvió perjudicial a aproximadamente 50 g/d de alcohol (RR 1.02 [IC 95%: 0.83-1.26]) [42]. En el segundo estudio detectan una relación no lineal entre el consumo de alcohol y el riesgo de DT2, que se identificó en todas las cohortes que incluyen. En comparación con la categoría mínima de consumo de alcohol, el consumo de alcohol ligero (0-12 g/d) se perfiló con un RR protector de 0.83 (IC 95%: 0.73 - 0.95) y el moderado (12-24 g/d) con un RR de 0.74 (IC 95%: 0.67 - 0.82), también protector. Sin embargo, el consumo excesivo de alcohol o pesado (> 24 g/d) obtuvo resultados no significativos [40]. Otros artículos, no establecen categorías de consumo como tal, e informan de los valores de consumo máximo que se asociarían a una disminución de riesgo. Así, en relación con los abstemios, las reducciones en el riesgo de DT2 estaban presentes en todos los niveles de ingesta de alcohol menores a 63 g/d, con riesgos que aumentaban por encima de este umbral. Este mismo estudio hace hincapié sin embargo, en que la reducción máxima del riesgo estuvo presente entre 10-14 g/d con una reducción del 18% sobre el riesgo [29].

En resumen, pese a que los hallazgos siguen el mismo perfil de tendencia hacia demostrar cierto factor protector, la variabilidad de niveles expuestos dificulta en gran medida una recomendación estandarizada útil tanto para los profesionales médicos como para el desarrollo de nuevas investigaciones. Otro factor que puede enlazar con el anterior, es que por motivos metabólicos, los consumos empiezan a ser de riesgo a niveles más elevados en el caso de los hombres frente a las mujeres, tendencia que se objetiva en la mayoría de artículos. Sin embargo

uno de los estudios llega a concluir que la estratificación de los datos en función del género, conlleva que las reducciones en el riesgo pueden ser específicas solo para las mujeres [29].

- **Estudios en variables de interés en el paciente diabético:** Es de interés un estudio en el que se comenta la variación del control glucémico en pacientes ya diagnosticados de DT2. Informa de cómo influye el consumo de alcohol en estos pacientes, tanto a corto como a medio plazo (rango de 4 a 104 semanas), concluyendo que cantidades moderadas a corto y medio plazo no han afectado al control glucémico de éstos pacientes [25]. Otro estudio que se enfoca en la SI y de nuevo el estado de la glucemia en estos pacientes, muestra que el consumo de alcohol moderado no influyó en la SI estimada o en los niveles de glucosa en ayunas, pero sí disminuyó las concentraciones de insulina en ayunas y la HbA1c, esto último se evidenció únicamente en mujeres, ya que la misma tendencia se observó en hombres pero de manera no estadísticamente significativa ($p=0,59$)[33]. Lo observado apunta que, aunque el alcohol interfiere de algún modo en el desarrollo de DT2, sin embargo esta condición no ocasiona que los sujetos que la padecen no puedan llevar a cabo un buen control de su enfermedad con consumos moderados de éste.

- **Estudios según el tipo de bebida alcohólica:** Existen trabajos que estudian la posible influencia de distintos componentes que acompañan al alcohol sobre el riesgo de desarrollo de DT2. Hay estudios que han incluido en su estratificación la influencia de los diferentes tipos de bebidas alcohólicas, debido a la existencia de estudios previos que demuestran que los licores aumentan el RCV, mientras que otros ponen de manifiesto que bebidas alcohólicas como el vino, lo disminuye. Es por ello interesante valorar si son únicamente las cantidades de alcohol o si por el contrario también los excipientes u otros componentes naturalmente presentes en las bebidas alcohólicas, pueden modificar el riesgo. Así, en uno de los meta-análisis más completos que hemos analizado, se observan los resultados estratificados por tipo de bebida. Para el vino, en comparación con la ausencia de consumo de bebidas alcohólicas, se asoció una reducción significativa del riesgo de DT2 (con un RR de 0.85), mientras que el consumo de cerveza o licores condujo a una tendencia más ligera en la disminución del riesgo de DT2 (con RR de 0.96 y 0.95, respectivamente). Se llevó a cabo un análisis adicional de dosis-respuesta que mostró una relación en forma de U entre los tres tipos de alcohol y la DT2. Así, la reducción máxima del riesgo surgió a 20-30 g/d para el vino y la cerveza, y a 7-15 g/d para los licores, con una disminución de 20, 9 y 5%, respectivamente [43]. Otro estudio, analiza el consumo de vino en el estado prediabético de SM, y resalta que de todos los componentes del vino, el alcohol y los polifenoles han sido identificados como los componentes bioactivos involucrados en la protección cardiometabólica. Así, dicho estudio también defiende que la capacidad protectora del vino reside en los polifenoles como antioxidantes, ya que el aumento del estrés oxidativo se ha propuesto como un mecanismo clave que vincula la obesidad con los principales componentes del SM. Por lo tanto, la actividad antioxidante de los polifenoles del vino tinto

podría conferir efectos protectores frente al desarrollo del SM [34]. En relación a la cerveza, otra de las bebidas ampliamente consumidas a nivel mundial y cuya composición también está muy estudiada, se observa también influencia de los polifenoles que también están presentes, aunque en menor porcentaje, en su composición que el vino. Afirman que también existe reducción del RCV en el consumo moderado de cerveza [44].

-Estudios en relación a la genética: Otro de los factores que se ha comentado que podría influir en la asociación consumo de alcohol y desarrollo de DT2, es la genética. Dado que los japoneses son diferentes de los occidentales en términos de antecedentes genéticos, especialmente con respecto al gen mitocondrial aldehído deshidrogenasa 2 que altera el metabolismo del alcohol, se sospecha que los resultados obtenidos en los estudios estadounidenses y europeos pueden no ser aplicables para dicha población. Algunos estudios se centrado en la secreción de insulina y la SI en sujetos japoneses y concluyeron que los pacientes DT2 japoneses, muestran disminuciones mucho mayores en la secreción de insulina, que en lo que concierne a niveles de sensibilidad a ésta, especialmente en las fases basales y tempranas en comparación a los occidentales tras el consumo de alcohol. Sin embargo estas variaciones pueden verse compensadas por un incremento de la función de las células B. Estos resultados sugieren que los japoneses difieren genéticamente en términos de SI y función de células β de los occidentales, así como también en la capacidad de metabolizar el alcohol. Varios documentos incluso informan de que el consumo de alcohol puede llegar a ser de hecho un factor de riesgo de DT2, especialmente en pacientes con bajo IMC ($IMC \leq 22,0 \text{ kg / m}^2$) en Japón [30]. El meta-análisis que cuenta con la mayor muestra de los incluidos en este trabajo, indica que las reducciones de riesgo observadas tras la estratificación de los datos reveló que éstas pueden ser específicas sólo para las mujeres como ya se ha comentado y ausentes en los estudios que tomaron muestras de población asiática. [29].

A continuación se resumen los resultados de los artículos incluidos en la tabla número 5.

TÍTULO	AUTOR AÑO REVISTA	OBJETIVO	VARIABLE RESULTADO	MUESTRA	RESULTADOS	CONCLUSIÓN	SIGN
The prevalence of diabetes mellitus type 2 in people with alcohol use disorders: a systematic review and large scale meta-analysis	-D. Vancampfort et al. -2016 -Psychiatry Research	1-Describir las prevalencia de DT2 en TCA. 2- Comparar la prevalencia de DT2 en personas con TCA frente a la población general.	Prevalencia de DT2 en personas con TCA.	-(N=7). -Muestra de 3998 individuos con TCA. -Edad media entre 34,8 y 51,1 años. -76,6% hombres. -Duración media de la enfermedad en 3 de los estudios: 16,2 años.	-1/8 personas con TCA presentan DT2. -La edad y el género masculino son FR para padecer DT2 en los individuos con TCA. -La prevalencia es del 11,9% (IC 95% [9,3-15,1]) en personas con TCA. Ajustando para 2 estudios: 12.4% (IC 95% [11.8-13.9]). - No hay datos suficientes para la comparación con la población general.	-Se ha de considerar un cribado de DT2 en pacientes con TCA. -Sería interesante monitorizar el riesgo al inicio de diagnóstico para ver la evolución con los tratamientos.	9/12
The metabolic syndrome in patients with alcohol dependency: Current research and clinical implications.	-KG. Kahl et al. -2016 -Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry	Informar sobre la prevalencia de SM en sujetos con TCA y plantear hipótesis sobre la asociación entre la dependencia al alcohol, la regulación del apetito y el desarrollo de SM.	% incidencia de SM.	-(N=7) estudios en sujetos con TCA frente a diferentes modelos de grupo control.	-La mayoría de estudios con grupo de control, postulan un aumento en la prevalencia del SM en la población con TCA. -El HLD era menor en los sujetos con TCA y el perímetro abdominal era similar a los controles sanos. La presión arterial alta, los TG altos y la glucosa en ayunas fueron modificados por el consumo de alcohol y por ello podrían resultar en una tasa elevada de SM.	Desde una perspectiva cardiometabólica, el consumo de alcohol puede ser el objetivo de recomendaciones de estilo de vida específicas sobre la modulación del riesgo de SM, ya que es una condición tratable.	4/10

<p>The Prevalence of Metabolic Syndrome in Alcohol Use Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis</p>	<p>-D Vancampfort et al -2016 -Alcohol and Alcoholism</p>	<p>1-Descubrir el ratio de individuos con SM y sus componentes en personas con TCA. 2) Comparar directamente la prevalencia de SM en TCA frente la prevalencia en la población general.</p>	<p>% de riesgo de desarrollo de SM y sus componentes.</p>	<p>-(N=5) -Media de individuos en los estudios: 124. -Edad media 44 años. -Duración media del trastorno: 8.3 años.</p>	<p>-La prevalencia fue de 19,3% (IC 95% 14,3 – 25,6), y tras ajustar según los sesgos de publicación asciende a 21,8%. -Por componentes: Obesidad abdominal: 38,3 % (IC 95% 30,2 – 47%) Hiperglucemia: 14,3 % (IC 95% 3,7– 42,3) Hipertigliceridemia: 43,9 % (IC 95% 31,7 – 56,8) Bajo HDL: 7,6 % (IC 95% 4,3 – 13,2) Hipertensión arterial: 46,5 % (IC 95% 21,7 – 73,1) -No hay datos suficientes para el segundo objetivo.</p>	<p>La presencia de comorbilidad psiquiátrica puede tener un papel fundamental cuando se consideran anomalías metabólicas en personas con TCA. Se demuestra la influencia del alcohol en los componentes del SM.</p>	<p>10/12</p>
<p>Short-and medium term effects of light to moderate alcohol intake on glycaemic control in diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis of randomized trials</p>	<p>-J. A. Hirst et al -2016 -DIABETIC Medicine</p>	<p>Informar de los efectos del alcohol en el control glucémico en pacientes con DT2.</p>	<p>-Corto plazo: glucemia en sangre. -Medio plazo: HbA1c</p>	<p>-(N=13 en total) -8 a Corto Plazo -4 Medio Plazo -1 ambos -Edad media 55 años. -Duración media de la DT2, 9 años.</p>	<p>CP:18-80g (media 20g). -30 min: No significativo, diferencia de -0,24 mmol/l (95% IC -0,90 – 0,43)/2h: 0.09 mmol/l (95% IC 0,57 – 0,75)/4h: 0.09 mmol/l (95% IC 0,31 – 0,48) /24h: -0,19 mmol/l (95% IC -0.94 – 0,56) MP:11-18 g (media 13g) por 4-104 semanas. -Glucemia en sangre: no significativo -0,43 mmol/l (95% IC -0,88 – 0,02) -HbA1c 0.04% (95% IC -0,22 – 0,14).</p>	<p>-Los estudios no aportan evidencia de que cantidades moderadas de alcohol a corto o medio plazo afecten en el control glucémico en personas con DT2.</p>	<p>9/12</p>

<p>The Effect of Alcohol Consumption on Insulin Sensitivity and Glycemic Status: A Systematic Review and Meta-analysis of Intervention Studies</p>	<p>-IC. Schriecks et al -2015 - Diabetes Care</p>	<p>Estudiar el efecto del alcohol en relación a la SI y estado glucémico.</p>	<p>-SI mediante estimadores y medidas indirectas (ej: ISI: insulin sensitivity index, HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina) -Otras medidas como la glucemia basal o la HbA1c.</p>	<p>-(N=22 estudios para la revisión, de los cuales 14 se incluyen en el meta-análisis). -Rango temporal de los estudios entre 2 y 12 semanas.</p>	<p>El consumo de alcohol no influyó en la SI estimada, DME : 0,08 (-0.09 a 0,24) o glucosa en ayunas: DME 0,07 (-0,11 a 0,24), pero redujo la HbA1c: DME 20,62 [21,01 a 20,23) y el ayuno concentraciones de insulina: DME -0.19 (-0.35 a -0.02) . El consumo de alcohol entre las mujeres redujo la insulina en ayunas : DME -0.23 (-0.41 a -0.04] y tendió a mejorar la SI: DME 0.16 (-0.04 a 0.37) pero no en hombres. Entre paréntesis IC al 95%.</p>	<p>El consumo moderado no afectó a la SI ni a los niveles de glucosa en ayunas, pero disminuyó las concentraciones de insulina en ayunas y la HbA1c. Esto fue significativo solo en mujeres. La metarregresión sugirió ninguna influencia de la dosis y duración en los resultados.</p>	<p>11/12</p>
<p>Alcohol consumption and the prevalence of metabolic syndrome: A meta-analysis of observational Studies.</p>	<p>-Alkerwi A et al -2008 - Atherosclerosis</p>	<p>Realizar un meta-análisis para identificar por géneros la relación dosis-respuesta entre el alcohol y el desarrollo de SM.</p>	<p>-OR como medida de efecto del alcohol sobre el riesgo de MS.</p>	<p>-(N=14). -7 seleccionados para el meta-análisis por incluir información de ambos sexos. - Observacionales.</p>	<p>Por categorías, frente al grupo control (abstemios): • C.I: mujeres 0,1-19,99 g/d; hombres 0.1-39.99 g/d. En hombres efecto protector OR 0.84 (IC 95% 0,75 – 0.94). En mujeres OR 0,75 (IC 95% 0,64 – 0,89) • C.II: mujeres de 20-39,99 g/d, hombres 40-59.99 g/d. No significativo en ambos sexos. En hombres OR de 0,95 y mujeres 0,81. • C.III: > 40g/d, > 60 g/d. No hay datos suficientes para la evaluación en mujeres. En hombres OR 0,99 , no significativo.</p>	<p>El consumo de alcohol ocasiona una prevalencia más baja de SM en comparación con los abstemios. La relación inversa del consumo de alcohol y el SM fue notable en los hombres que consumen <40 g/d y mujeres que consumen <20 g/d.</p>	<p>10/12</p>

<p>Diet and Metabolic Syndrome</p>	<p>-L. Djoussé et al -2010 -Endocrine, Metabolic & Immune Disorders</p>	<p>Revisar la evidencia de patrones dietéticos en relación con el desarrollo de SM.</p>	<p>Relación cualitativa del consumo moderado de alcohol sobre el desarrollo de SM.</p>	<p>Bibliografía adjunta.</p>	<p>El consumo moderado de alcohol conduce a un HDL más alta, una glucosa más baja y a un mayor nivel de TG, peso y presión sanguínea. El consumo excesivo de alcohol tiene los mismos efectos pero no de forma proporcional. Los mecanismos bioquímicos probablemente son modificados por genes que regulan el metabolismo del alcohol y los lípidos. Sugiere que el consumo moderado de alcohol puede asociarse con un menor riesgo de SM, aunque no de manera tan fuerte como la hace con el menor riesgo de DT2.</p>	<p>Proporciona evidencia de un efecto beneficioso de los factores dietéticos (incluyendo el consumo moderado de alcohol) sobre la prevalencia del SM y sus componentes.</p>	<p>1/12</p>
<p>Alcohol consumption and risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of prospective studies</p>	<p>-K. Sun et al -2014 -Clinical Nutrition</p>	<p>Establecer la asociación entre el consumo de alcohol y la incidencia de SM.</p>	<p>RR de desarrollo de SM.</p>	<p>-N=6, todo cohortes prospectivas. - 28.862 sujetos con 3305 casos incidentes. -4 estudios evalúan la asociación en ambos sexos, 2 únicamente en hombres.</p>	<p>-Alcohol ligero (0,1-5 g/d): RR 0,86 (IC 95% 0,75-0,99). -Alcohol elevado (>35g/d): RR 1,84 (IC 95% 1,34 -2,52) -El resto de categorías no fueron significativas. -Tras el análisis de sensibilidad se ven ciertas tendencias tras la estratificación por geografía: -Europa: J-shaped. -Asia: la relación es de riesgo en todas las categorías (en consumo ligero no fue significativo) -America: efecto protector en todas las categorías de manera significativa.</p>	<p>Hay una asociación en forma de J entre el consumo de alcohol y el riesgo de SM. El consumo excesivo se asoció con un aumento del RR de SM. El consumo ligero de alcohol pareció estar asociado con un RR reducido.</p>	<p>11/12</p>

<p>Alcohol consumption and metabolic syndrome.</p>	<p>-N. Fujita et al -2011 -Hepatology Research</p>	<p>Resumir la relación del consumo de alcohol y los componentes del SM y discutir la evidencia epidemiológica de la acción protectora a nivel vascular del alcohol y los mecanismos biológicos que la sustentan.</p>	<p>Relación cualitativa de cada componente con el alcohol.</p>	<p>Bibliografía adjunta.</p>	<p>-Alcohol y SM: Los efectos en el SM no están claros y dependen de variables como el tipo de alcohol, el sexo, la raza y la etnia. -Alcohol y metabolismo de la glucosa: Efecto protector del consumo moderado de alcohol al disminuir la RI. Los ECA indican que 2 bebidas/día aumentan la SI. -Alcohol y presión sanguínea: Consumo elevado aumenta la TA -Alcohol y Lipidemia: Aumento de las concentraciones de HDL-C de forma dosis-dependiente. -Alcohol y obesidad: FR para la obesidad abdominal. El alcohol puede estimular el apetito al inhibir la secreción de Grelina.</p>	<p>El recomendar el consumo de alcohol, debe decidirse tras una consideración de los riesgos, ya que el consumo excesivo está relacionado con la agravación de los TG, presión arterial y glucosa en sangre, pese a que el ligero a moderado pueda tener ciertos efectos beneficiosos a nivel CV.</p>	<p>2/10</p>
<p>Is there a link between alcohol consumption and metabolic syndrome?</p>	<p>-NY. Elmadhun et al -2017 - Clinical Lipidology</p>	<p>Resumir la relación del consumo de alcohol y los componentes del SM.</p>	<p>Influencia deL alcohol en el SM de forma cualitativa o por cantidad de consumo en función del estudio.</p>	<p>Bibliografía adjunta.</p>	<p>El consumo bajo-moderado (1-2 bebidas o 15-30 g/d) reduce el riesgo de enfermedad CV. El alto (>3-4 bebidas o > 45-60 g/d) lo aumentan. -Alcohol y hipertensión: relación lineal con la TA; (>3bebidas/día) aumenta la PAS. -Alcohol y dislipidemia: el consumo aumenta el HDL y la apoA1, (indican bajo riesgo CV). -Alcohol y RI: consumo moderado asocia un riesgo del 30% menos de DT2. Se ha demostrado que dosis bajas de alcohol mejoran la SI.</p>	<p>El consumo diario en niveles bajos y moderado, es beneficioso para los componentes del SM al mejorar los perfiles de lípidos y reducir el riesgo de desarrollar DT2 y RI. El consumo excesivo aumenta el riesgo de desarrollar SM.</p>	<p>3/10</p>

<p>Association between alcohol consumption and the risk of incident type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis</p>	<p>-XH. Li et al -2016 -The American Journal of Clinical Nutrition</p>	<p>Resumir la evidencia de la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de DT2, estableciendo una aproximación dosis-respuesta tras realizar un meta-análisis.</p>	<p>RR de desarrollo de DT2.</p>	<p>-(N=26 estudios observacionales prospectivos). -Nº participantes: 706.716 (431.005 mujeres, 275.711 hombres). -Casos DT2: 31.621 -Periodo de seguimiento: 3-19,8 años.</p>	<p>-Consumo ligero (0-12 g/d): RR 0,83 (IC 95% 0,73-0,95) -Consumo moderado: (>12-24 g/d): RR 0,74 (IC 95% 0,67-0,82) -Consumo elevado(>24 g/d): RR 0,95 (IC 95% 0,83- 1,09) no significativo (p=0,48). Tras estratificar: no hay asociación significativa entre CL y riesgo de DT2 en hombres > 60 años con IMC alto, sujetos que nunca han sido fumadores y sin H^a familiar de DT2; no hay asociación entre CM y participantes con bajo IMC e H^a familiar de DT2; el CE aumenta el riesgo en bajo IMC, RR 2,01 (IC 95% 1,52-2,67).Dosis-respuesta: Evidencia de una relación no lineal.</p>	<p>El consumo de alcohol ligero y moderado asocia un menor riesgo de DT2. El CE no tuvo efecto sobre la incidencia de DT2 significativamente. El metanálisis de dosis-respuesta, indica relaciones no lineales en ambos sexos. Un menor riesgo de DT2 se asocia con un consumo de 20 g/d en mujeres y 40 g/d en hombres.</p>	<p>11/12</p>
<p>Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of More Than 1.9 Million Individuals From 38 Observational Studies.</p>	<p>-C. Knott et al -2015 -Diabetes Care</p>	<p>-Ofrecer una actualización de la literatura existente en relación a la relación entre DT2 y alcohol. -Comprobar si la reducción del riesgo que evidencian estudios previos es debido a un sesgo de clasificación.</p>	<p>-Incidencia de DT2. -% de reducción de riesgo.</p>	<p>-(N=38 estudios observacionales) -Sujetos : mayores de 16 años, 1,082.639 hombres y 819.966 mujeres. -125.926 casos incidentes de DT2.</p>	<p>En relación con los abstemios, las reducciones en el riesgo de DT2 estaban presentes en todos los niveles de ingesta de alcohol <63 g/d, con riesgos que aumentaban por encima de este umbral. La reducción máxima del riesgo estuvo presente entre 10-14 g/d siendo del 18%. Al estratificar, se observó que las reducciones del riesgo pueden ser solo para mujeres y ausentes en estudios que adoptaron una categoría de falta de consumo de alcohol o tomaron muestras de una región de población asiática.</p>	<p>El metanálisis no mostró reducción en el riesgo de DT2 en ningún nivel de consumo de alcohol en hombres. La reducción de riesgo aparece en las mujeres, con un riesgo reducido de DT2 a 71 g/d y un pico máximo del 34% a 31-37 g/d, en relación con los abstemios.</p>	<p>10/12</p>

<p>Advanced research on risk factors of type 2 diabetes</p>	<p>- Y. Bi et al -2012 -Diabetes/ metabolism research and reviews.</p>	<p>Resumir los esfuerzos de investigación acerca de los factores contribuyentes a la epidemia acelerada de DT2.</p>	<p>Efecto de las diferentes variables sobre la incidencia de DT2.</p>	<p>Bibliografía adjunta.</p>	<p>Los estudios revisados indican una relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de DT2 en forma de U. Uno de los meta-análisis mostró que, en comparación con los bebedores empedernidos (>48 g/d) o los no consumidores, los bebedores moderados (que consumen 6-12, 12-24 y 24-48 g/d) tiene un 30-40% menos de riesgo de desarrollar DT2; Por otro lado manifiesta que el riesgo de DT2 en bebedores empedernidos era igual al de los no bebedores.</p>	<p>Los efectos beneficiosos del consumo moderado son una mejor SI, aumento de niveles adiponectina, y de HDL y una reducción del estado inflamatorio. Un consumo alto impulsa la obesidad, afecta la función hepática y pancreática, factores que influyen en el desarrollo de DT2.</p>	<p>3/10</p>
<p>Alcohol and type 2 diabetes. A review</p>	<p>-A. Pietraszek et al -2010 - Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases</p>	<p>Describir la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de DT2 y el impacto del alcohol en el control glucémico.</p>	<p>Comentar la influencia de diferentes variables en relación al consumo de alcohol sobre el riesgo de DT2.</p>	<p>- (N= 27 artículos.) - Añaden 8 referencias más como información de antecedentes y de listas de referencias.</p>	<p>La mayoría de estudios plantean una curva de asociación en forma de J o U en relación al riesgo de DT2 tras consumo de alcohol. Menciona estudios que plantean la situación inversa. El consumo excesivo aumenta el riesgo de DT2. En la DT2, los efectos agudos sobre la glucosa plasmática, la insulina, los ácidos grasos y los TG varían, dependiendo de la ingesta concomitante de alimentos. En la mayoría de los estudios, el consumo de alcohol a largo plazo se asocia con un mejor control glucémico en la DM2.</p>	<p>Parece existir una asociación en forma de J o U entre el consumo de alcohol y la incidencia de DT2. El consumo de alcohol de ligero a moderado parece reducir el riesgo de DT2 en un 30%, mientras que los bebedores empedernidos tienen el mismo o mayor riesgo que un abstinencia total.</p>	<p>6/10.</p>

<p>Alcohol as a Risk Factor for Type 2 Diabetes. A systematic review and meta-analysis</p>	<p>-DO Baliunas et al. -2009 -Diabetes Care</p>	<p>Determinar la relación dosis-respuesta del alcohol como posible factor precipitante de DT2 realizando un metanálisis que contempla por primera vez como categoría de referencia la abstinencia de por vida.</p>	<p>Desarrollo de DT2 expresado en RR tras determinado consumo de alcohol.</p>	<p>-(N=20 cohortes prospectivas). -477.200 individuos. -12.566 casos incidentes de DT2.</p>	<p>Para ambos sexos, la relación tiene forma de U. Mujeres: el mayor efecto protector fue para 24 g/d, con una reducción del riesgo del 40% (IC 95%: 0,52-0,69). Se mantiene protector hasta poco menos de 50 g/d. Hombres: el mayor efecto protector es con 22 g/d, con un riesgo 13% menor (IC 95%: 0,76 a 1,00), y permanece protector hasta 60g/d. Para ambos, los niveles más altos de consumo (>de 50 g/d en las mujeres y 60 g/d para los hombres) ya no protegen sino que aumenta el riesgo de DT2.</p>	<p>Se encontró un efecto más protector del consumo moderado para las mujeres de manera significativa. En los hombres, el efecto protector fue estadísticamente significativo, pero para un mayor consumo, el IC no excluyó el RR de 1.</p>	<p>9/12</p>
<p>Dietary Patterns and Prevention of Type 2 Diabetes: From Research to Clinical Practice; A Systematic Review</p>	<p>- CM. Kastorini et al -2009 -Curent Diabetes Reviews</p>	<p>Realizar un resumen de los artículos publicados acerca de los hábitos dietéticos en relación a los patrones de desarrollo de DT2.</p>	<p>Influencia de cada patrón en el desarrollo de DT2.</p>	<p>-(N=40,: 24 prospectivos, 9 trasversales, 1 caso-control y 6 ECA)</p>	<p>El consumo moderado de alcohol se asocia con una menor incidencia de DT2 y de cardiopatía en personas con diabetes. En comparación con los no consumidores, el consumo moderado de alcohol se ha asocia con una reducción del 30% en ambos sexos. No se ha visto esto para el consumo elevado. Puede explicarse por el efecto potenciador del consumo moderado sobre la SI observada en estudios epidemiológicos.</p>	<p>Componentes individuales pueden reducir el riesgo de DT2, como un alto consumo de ácidos grasos monoinsaturados, frutas, verduras, cereales integrales, pescado, un consumo moderado de alcohol y un bajo consumo de carne roja y procesada.</p>	<p>4/10</p>

<p>Alcohol Consumption, Diabetes Risk, and Cardiovascular Disease Within Diabetes</p>	<p>-S. Polsky et al. -2017 - Current Diabetes Reports</p>	<p>Examinar y resumir la epidemiología, el riesgo de DT2 y los efectos CV con diferentes niveles de consumo de alcohol.</p>	<p>Evaluación cualitativa del riesgo.</p>	<p>-(N=96)</p>	<p>Enumera numerosos artículos donde se evidencia la controversia acerca de la influencia del alcohol sobre la DT2. Sin embargo la mayoría de los estudios informan que el consumo de alcohol de leve a moderado disminuyó el riesgo de DT2, mientras que la ingesta excesiva de alcohol aumentaba el riesgo.</p>	<p>El consumo moderado de alcohol reduce el riesgo de DT2. El consumo de ligero a moderado disminuye la mortalidad en los adultos con diabetes.</p>	<p>5/10</p>
<p>Alcoholism and Diabetes Mellitus</p>	<p>-SJ Kim et al -2012 -Diabetes & Metabolism</p>	<p>Informar sobre el progreso reciente y las teorías actuales en la interacción entre el alcoholismo y la DT2. Resumir los mecanismos fisiopatológicos en la neurobiología del alcoholismo.</p>	<p>Relación cualitativa del consumo moderado de alcohol sobre el desarrollo de DT2.</p>	<p>Bibliografía adjunta</p>	<p>-La Grelina y la Leptina parecen ejercer una amplia interacción funcional que puede contribuir significativamente a los efectos diabetogénicos generales del consumo crónico de alcohol. -El BDNF juega un papel crítico en la RI, una característica patogénica de la DT2, lo que indica que BDNF es un regulador del metabolismo de la glucosa y se cree que tiene un efecto protector sobre los islotes del páncreas. -Existe evidencia de que la DT2 y el consumo elevado crónico de alcohol se asocia con la alteración de la cognición dependiente del hipocampo, donde actúa el BDNF.</p>	<p>El consumo excesivo crónico deteriora la tolerancia a la glucosa y la RI. Los péptidos reguladores del apetito, (grelina y la leptina), el BDNF y el LTP hipocampal, con roles en la SI, son candidatos para la mediación que vincula la DT2 y el consumo de alcohol.</p>	<p>3/10</p>

Diabetes and alcohol	<p>-R. Hillson -2015</p> <p>-Practical Diabetes.</p>	Sintetizar la relación del alcohol con el riesgo de DT2.	RR relativo de DT2.	Bibliografía adjunta.	<p>La ingesta moderada de alcohol parece reducir el riesgo de DT2. Un metanálisis encontró una relación en forma de U en ambos sexos. En comparación con los abstemios, beber 22 g/d de alcohol tiene un RR 0,87 (IC 95% 0.76-1.00) en hombres, y 24 g/d tiene un RR de 0.60 (IC 95% 0.52-0.69) en mujeres de reducir el riesgo de DT2. El riesgo aumentó si los hombres bebieron > 60 g /d (RR 1.01 [0.71-1.44]) o las mujeres bebieron >50 g/d (RR 1.02 [0.83-1.26])</p>	<p>Beber alcohol con moderación puede reducir el riesgo de desarrollar DT2 y, entre aquellos que ya la padecen, puede reducir el riesgo de enfermedad CV y mejorar los niveles de glucosa en sangre en ayunas</p>	1/10
Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Current Role of Lifestyle, Natural Product, and Pharmacological Interventions	<p>-NP. Hays et al -2008</p> <p>- Pharmacology Ther</p>	<p>Discutir terapias farmacéuticas desarrolladas que pueden funcionar junto con intervenciones de estilo de vida como estrategia contra el desarrollo de T2D.</p>	En función al artículo al que haga referencia.	Bibliografía adjunta.	<p>Estudios epidemiológicos han demostrado que el consumo de alcohol se asocia con tolerancia alterada a la glucosa y/o prevalencia de DT2 en forma de U, con una disminución del riesgo observado en individuos con ingesta de ligera a moderada de alcohol (hasta 30 g/d). Otro estudio reciente en mujeres mayores amplió estos hallazgos al informar que el consumo moderado de alcohol durante toda la vida también se asoció con un riesgo reducido de DT2.</p>	<p>El consumo excesivo de alcohol puede tener una influencia negativa poco apreciada en el metabolismo de la glucosa.</p>	3/10

<p>Alcoholic Beverage Consumption and Chronic Diseases</p>	<p>-Y. Zhou et al -2016 -International Journal of Environmental Research and Public Health</p>	<p>Proporcionar información sobre la asociación entre el consumo de bebidas alcohólicas y trastornos crónicos.</p>	<p>Influencia cualitativa y cuantitativa sobre diferentes aspectos. Se comentan los relacionados con la diabetes.</p>	<p>Bibliografía adjunta.</p>	<p>Los compuestos bioactivos del alcohol podrían modular el metabolismo de la glucosa y los lípidos, la SI y la función de los islotes. La evidencia sugiere que existe una asociación significativa en forma de U entre el consumo de y el riesgo de DT2. El consumo de 10-14 g/d disminuyó 18% los riesgos de diabetes, y el límite superior para la protección fue de 63 g/d, por encima de este umbral, hubo un aumento del riesgo.</p>	<p>Para las enfermedades CV, DT2 y obesidad, las bebidas alcohólicas, sobretudo el vino, ejercen un papel protector a niveles de consumo de ligero a moderado. El riesgo de padecer estos trastornos aumenta si el consumo es elevado.</p>	<p>5/10</p>
<p>Lifestyle and Risk of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes in Women: A Review of the Epidemiologic Evidence</p>	<p>-SS. Bassuk et al -2015 -American Journal of Lifestyle Medicine</p>	<p>Revisar la evidencia epidemiológica en la que están basadas las estrategias preventivas del desarrollo de Enfermedad CV y DT2.</p>	<p>Influencia sobre el desarrollo de DT2 cualitativa o cuantitativamente dependiendo del estudio.</p>	<p>Bibliografía adjunta.</p>	<p>El consumo diario de alcohol de bajo a moderado proporciona protección contra el ACV isquémico, el infarto y la DT2. Un metanálisis de 15 estudios de cohorte prospectivos en los que se siguió a 370 000 individuos con un promedio de 12 años, encontró una reducción aproximada del 30% en el riesgo entre las personas que consumían de 1 a 2 bebidas/día. El alcohol también se ha relacionado con una SI mejorada.</p>	<p>Un consumo de ligero a moderado de alcohol protege frente al riesgo de desarrollo de DT2.</p>	<p>2/10</p>

<p>Specific types of alcoholic beverage consumption and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis</p>	<p>-J. Huang et al. -2017 -Journal of Diabetes Investigation</p>	<p>Informar sobre la relación entre los distintos tipos de bebidas alcohólicas así como las diferentes cantidades de consumo y el riesgo de DT2.</p>	<p>RR de padecer DT2.</p>	<p>-(N= 13) estudios prospectivos de cohortes. -Muestra de 397.296 individuos. -20.641 casos incidentes de DT2. -Seguimiento medio de 9,3 años.</p>	<p>VINO: Todos menos 1 muestran una asociación inversa en relación al consumo de vino y RR de padecer DT2. RR 0,85 (IC 95% 0,80 – 0,89). CERVEZA:RR 0,96(IC 95% 0,92 – 1) LICOR: RR 0,95 (IC 95% 0,89 – 1,03) No significativo. Según categorías: (bajo 0-10 g/d, moderado 10-20 g/d y elevado >20 g/d) VINO: Las tres categorías decrecen el riesgo. CERVEZA: bajo y moderado consumo lo decrecen aunque ligeramente (RR 0,93) y el elevado no (RR 1,01). LICOR: bajo y moderado consumo lo decrecen aunque ligeramente, el elevado lo incrementa con un RR 1,24.</p>	<p>-El consumo de vino se asoció con una reducción significativa en el riesgo de DT2, mientras que el consumo de cerveza o licores mostró una disminución más ligera. -El riesgo va asociado a la cantidad de alcohol consumido si la bebida es espirituosa o cerveza.</p>	<p>10/12</p>
<p>Moderate Wine Consumption in the Prevention of Metabolic Syndrome and its Related Medical Complications</p>	<p>- L. Liu et al -2008 -Endocrine, Metabolic & Immune Disorders</p>	<p>Resaltar las evidencias de la investigación básica y clínica que apoya el beneficioso efecto de los polifenoles que contiene el vino en la reducción del riesgo cardiometabólico.</p>	<p>Efecto cualitativo de los diferentes componentes del vino sobre los diferentes componentes del SM.</p>	<p>Multitud de estudios que enumera a lo largo del texto sin realizar una síntesis de su búsqueda o de la sistemática de elección.</p>	<p>El consumo de alcohol se relacionó inversamente con la prevalencia de tres componentes del SM: bajo nivel de HDL, TG elevados, circunferencia de cintura alta, así como hiperinsulinemia. Las asociaciones son más fuertes entre los bebedores de vino que de licor, sugiere pues que los componentes del vino además del alcohol tienen un papel importante.El consumo moderado (1-3 bebidas por día) se asocia con una incidencia de diabetes del 33% al 56% menor.</p>	<p>Investigaciones epidemiológicas, los ECA y estudios en animales apoyan los efectos beneficiosos del consumo moderado de vino en la prevención del SM y sus complicaciones, incluyendo RI, DT2, trastorno vascular y enfermedad coronaria.</p>	<p>2/10</p>

Effects of moderate beer consumption on health and disease: A consensus document	-G. Gaetano et al -2016 -Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases	Llevar a cabo una revisión sobre los efectos del consumo de cantidades moderadas de cerveza en la salud de los humanos.	Influencia cualitativa en diferentes aspectos, se comentan los relacionados con la DT2.	Bibliografía adjunta.	Un metanálisis de estudios observacionales prospectivos concluyó que el consumo moderado disminuye el riesgo de DT2. Los ECA han demostrado que la ingesta moderada tiene efectos beneficiosos sobre las concentraciones de insulina y la SI en pacientes no diabéticos, sugiriendo que el consumo moderado de alcohol disminuye el riesgo de ECV y DT2 al mejorar la SI.1 bebida (12 g/d en mujeres), y hasta 2 en hombres de cerveza o vino sin atracones, si no hay contraindicaciones y en el contexto de una alimentación y un estilo de vida saludable, reducen el riesgo de ECV.	Sugieren una relación en forma de J entre el consumo moderado de cerveza o vino y la mortalidad por todas las causas.	7/10
Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese: a systematic review	-N. Seike et al -2008 - Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition	Evaluar la relación entre el alcohol y el riesgo de DT2 en población japonesa.	RR de desarrollar DT2.	(N=7 estudios de cohortes prospectivos.)	Los japoneses difieren de los occidentales en el gen de la ADH-2. De los 4 estudios que estratifican por IMC, menos uno de ellos, sugieren que el consumo de alcohol es FR de DT2 en hombres con bajo IMC. La posibilidad de que la relación entre un IMC más alto y una ingesta de alcohol de moderada a alta, presente un riesgo inverso de DT2.	Concluyen que los pacientes DT2 japoneses mostraron disminuciones mayores en la secreción de insulina en fases basales y tempranas de la liberación de insulina.	7/10

Tabla 5. Resumen de los artículos incluidos en la revisión.

DISCUSIÓN

La importancia de la revisión actual, como bien se comenta en la introducción, radica en el elevado consumo de alcohol en la sociedad actual, en combinación con el aumento de incidencia y prevalencia de la diabetes. Se ha intentado abarcar una perspectiva de la relación a estudio lo más amplia posible, comentando factores como el estado prediabético de SM, el tipo de bebida, el género y la raza. Pese a que los resultados no aportan directrices claras para fundamentar unas recomendaciones con datos exactos de consumo, se ha de entender que aunque fuera así, los consejos que se dan a los pacientes han de ser siempre individualizados y considerando en el contexto muchas más variables que no son comentadas en esta revisión, dadas las limitaciones de tiempo y espacio.

Es importante destacar además que, a pesar de la tendencia protectora que se extrae como conclusión de este trabajo en relación al consumo moderado de alcohol, las evidencias no son suficientes para fundamentar una intervención proactiva y recomendar así el consumo en aquellos pacientes que no lo contemplaban en sus hábitos de vida.

Sin embargo, sí sería factible una propuesta para tratar de reafirmar las conclusiones obtenidas en la que, sería interesante realizar una monitorización del riesgo de SM y DT2 en aquellos pacientes ya consumidores de alcohol a niveles elevados o incluso bajo el diagnóstico de TCA por la prevalencia que se ha observado de ambos trastornos en este subgrupo de pacientes [31, 32].

Lo que sí parece una conclusión clara tras revisar la bibliografía, es que resulta más razonable el consumo de alcohol mediante bebidas como son el vino y la cerveza frente a los licores, por los efectos pleiotrópicos en beneficio de estos sobre el RCV [29,34].

En relación a las cantidades de consumo, la mayoría de estudios incluidos en la revisión, abogan por una tendencia en forma de J o U y por tanto no lineal ni proporcional en relación al riesgo, donde únicamente consumos ligeros y moderados sin especificar cantidades, protegen del desarrollo de DT2. También se deben tener en cuenta características del sujeto como el género, donde se ha observado que en estudios donde se estratifica por sexo, el papel protector es mayor en mujeres, con una reducción del riesgo del 40% frente al 13% que se observa en hombres [42]. Destacar que otro estudio, únicamente atribuye el rol de factor protector del alcohol sobre el género femenino [29].

Entrando en otra perspectiva, la de los mecanismos subyacentes a este papel dual del alcohol en relación a la fisiopatología del SM y DT2, son muchas y diversas las hipótesis que se han postulado para justificar esta relación, sin que se haya llegado a un consenso. Algunas de estas hipótesis se fundamentan en la interacción del alcohol con la grelina, la leptina y el BDNF,

factores importantes que pueden influir en el desarrollo de diabetes. La grelina es un péptido orexigénico endógeno potente y desempeña un papel proliferativo o protector sobre las células β , además de estimular la secreción de insulina. La grelina puede disminuir la producción endógena de glucosa, a través de la supresión de la capacidad secretora de insulina, mientras que refuerza la acción de ésta en la eliminación de glucosa. La leptina es un péptido anoréxico que desempeña un papel en la regulación del metabolismo global de la glucosa. Por ello la interferencia del alcohol sobre la acción de estos péptidos, fenómeno que se ha observado en el alcoholismo, puede conllevar un desequilibrio que induciría la disfunción de las células β pancreáticas con el consecuente efecto diabetogénico. En relación al BDNF, éste juega un papel importante en la RI, ya que el BDNF es un regulador del metabolismo de la glucosa al actuar sobre el hipotálamo, y se cree que tiene efecto protector sobre la isletas pancreáticas. Se conoce que el alcoholismo induce un descenso en la expresión de BDNF en el plasma de modelos de rata con DT2 y en sujetos con dependencia al alcohol. La relación que guarda este factor sobre el hipocampo, es actuando mediante su receptor TrkB, teniendo un rol en la plasticidad sináptica y moderando de manera positiva procesos que conducen a una situación estable del hipocampo y así a buen metabolismo de la glucosa. Conlleva así un mecanismo protector sobre el daño del alcohol en el cerebro, el cual es uno de los órganos que sufre en mayor grado la toxicidad del alcohol. Sin embargo, el mecanismo exacto de BDNF en relación a la fisiopatología de la DT2 tras la ingestión de alcohol no se conoce [45].

Evaluación de la calidad

La calidad de los estudios varía ampliamente. Algunos de ellos cumplen la mayoría de ítems de evaluación de calidad, en cambio otros que no justifican su metodología y obtienen puntuaciones bajas en la escala SIGN. Se puede ver con detalle la puntuación obtenida por cada uno de los artículos en la tabla del apartado de resultados, observando que los que consiguen puntuaciones más altas son los que incluyen en su diseño un meta-análisis con una valoración media de 10 puntos sobre 12. Por el contrario, las revisiones incluidas, tienen un rango de puntuación más amplio, que hace disminuir su valoración media.

Fortalezas y limitaciones del estudio

En relación a las fortalezas y limitaciones de este trabajo, a fin de incrementar el poder y la precisión de la estimación así como la consistencia y generalización de los resultados, la revisión incluye artículos considerados de alta evidencia entre los diferentes diseños de estudio, como son las revisiones sistemáticas y los metanálisis y por otro lado de síntesis como son las revisiones narrativas. El hecho de combinar conclusiones de estudios que incluyen un gran

número de muestras consigue incrementar la validez de los resultados. Además, dado que cada revisión ha utilizado sus propios criterios de inclusión y exclusión, los resultados de éstas se pueden extraer de un contexto más amplio gracias a la variabilidad y amplitud de éstos criterios. No obstante, ésta heterogeneidad de los estudios también puede conllevar a un problema de interpretación de resultados, ya sea por los diferentes grupos de población utilizados o por la calidad metodológica de éstos, siendo también un posible inconveniente para extraer conclusiones.

En cuanto a las limitaciones, el hecho de que algunos estudios incluidos en este trabajo tengan un menor nivel de calidad no asegura la minimización de hipotéticos sesgos en cada uno de los artículos seleccionados. Asimismo, inherentemente, algunos criterios de inclusión seleccionados para este trabajo nos pueden conducir a sesgos importantes. Un ejemplo es el caso de limitar el idioma a español e inglés, con lo que podemos incurrir en un sesgo de publicación. Por último el sesgo que quizás es más relevante es el hecho de haber limitado la selección a estudios realizados en humanos, que ha conllevado dejar fuera la vertiente de experimentación básica que podría esclarecer los mecanismos de algunas de las relaciones propuestas y comentadas en los resultados. Sin embargo, tal y como se explicaba en el apartado de material y métodos, dada la cantidad de bibliografía existente sobre el tema elegido resultaba necesario acotar y limitar las búsquedas bibliográficas mediante criterios de inclusión selectivos para reducir el número de artículos a incluir en el presente estudio.

CONCLUSIÓN

Los resultados de la revisión muestran que un consumo moderado de alcohol podría ejercer cierto papel protector sobre el desarrollo de SM como estado prediabético, siguiendo la misma tendencia protectora sobre el desarrollo de la DT2. Los estudios también coinciden en que un consumo elevado, conlleva un riesgo aumentado para el desarrollo de DT2. Asimismo, las asociaciones que se muestran parecen observarse con mayor evidencia en el género femenino. A pesar de lo anterior, son necesarios más estudios que confirmen y sobretodo acoten los niveles exactos de consumo que permiten el posible papel protector del alcohol, así como los que supondrían un factor de riesgo. De cara a futuras revisiones que permitan profundizar sobre el objetivo del estudio, sería interesante incluir también trabajos de investigación básica que se centren en los mecanismos fisiopatológicos por los cuales el alcohol parece modificar el riesgo de desarrollo de SM y/o DT2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001; 414:782.
2. Stumvoll M, Goldstein BJ, Hafsten TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*. 2005; 365(9467):1333-46.
3. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes. Abril de 2016.
4. Ezquerro EA, Vázquez JMC. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61(7):752-64
5. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial de Situación sobre Alcohol y Salud 2014.
6. Wannamethee SG. Alcohol consumption and the incidence of type II diabetes. *J Epidemiol Public Health*. 2002;56(7):542-8.
7. Bi Y, Wang T, Xu M, Xu Y, Li M, Lu J, et al. Advanced research on risk factors of type 2 diabetes: Risk Factors of Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28:32-9
8. Fromenty B, Vadrot N, Massart J, Turlin B, Barri-Ova N, Letteron P, et al. Chronic Ethanol Consumption Lessens the Gain of Body Weight, Liver Triglycerides, and Diabetes in Obese ob/ob Mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;331(1):23-34.
9. Rorsman P, Braun M. Regulation of Insulin Secretion in Human Pancreatic Islets. *Annu Rev Physiol*. 2013;75(1):155-79.
10. Yagihashi S, Inaba W, Mizukami H. Dynamic pathology of islet endocrine cells in type 2 diabetes: β -Cell growth, death, regeneration and their clinical implications. *J Diabetes Investig*. 2016;7(2):155-65.
11. Yagihashi S, Soroku Y. Advances in pathology of diabetes from pancreatic islets to neuropathy - a tribute to Paul Langerhans. *Pathology International*. 2015; 65(4):157-69.
12. Bergmann MM, Schütze M, Steffen A, Boeing H, Halkjaer J, Tjønneland A, et al. The association of lifetime alcohol use with measures of abdominal and general adiposity in a large-scale European cohort. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(10):1079-87.
13. Kim JY. Chronic alcohol consumption potentiates the development of diabetes through pancreatic β -cell dysfunction. *World J Biol Chem*. 2015;6(1):1.
14. Patel DG, Singh SP. Effect of ethanol and its metabolites on glucose mediated insulin release from isolated islets of rats. *Metabolism*. 1979;28(1):85-9.
15. He Z, Li M, Zheng D, Chen Q, Liu W, Feng L. Adipose tissue hypoxia and low-grade inflammation: a possible mechanism for ethanol-related glucose intolerance? *Br J Nutr*. 2015;113(09):1355-64.

16. Kim JY, Hwang J-Y, Lee DY, Song EH, Park KJ, Kim GH, et al. Chronic Ethanol Consumption Inhibits Glucokinase Transcriptional Activity by Atf3 and Triggers Metabolic Syndrome in Vivo. *J Biol Chem*. 2014;289(39):27065-79.
17. Wang S, Luo Y, Feng A, Li T, Yang X, Nofech-Mozes R, et al. Ethanol induced impairment of glucose metabolism involves alterations of GABAergic signaling in pancreatic β -cells. *Toxicology*. 2014; 326:44-52.
18. Imhof A, Plamper I, Maier S, Trischler G, Koenig W. Effect of Drinking on Adiponectin in Healthy Men and Women: A randomized intervention study of water, ethanol, red wine, and beer with or without alcohol. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1101-3.
19. De Beun R, Schneider R, Klein A, et al. The calcium channel agonist BAY k 8644 reduces ethanol intake and preference in alcohol-preferring AA rats. *Alcohol*. 1996; 13:263-271.
20. Cofan M, Nicolas JM, Fernandez-Sola J, et al. Acute ethanol treatment decreases intracellular calcium-ion transients in mouse single skeletal muscle fibres in vitro. *Alcohol*. 2000; 35:134-138
21. Shin J-A, Lee J-H, Lim S-Y, Ha H-S, Kwon H-S, Park Y-M, et al. Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness. *J Diabetes Invest*. 2013; 4(4):334-43.
22. Hayden MR, Tyagi SC. Islet Redox Stress: The Manifold Toxicities of Insulin Resistance, Metabolic Syndrome and Amylin Derived Islet Amyloid in Type 2 Diabetes Mellitus. *JOP*. 2002; 3:86-108.
23. Robertson RP, Harmon J, Tran POT, Poitout V. β -Cell Glucose Toxicity, Lipotoxicity, and Chronic Oxidative Stress in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2004; 53:119-24.
24. Chiva-Blanch G, Urpi-Sarda M, Ros E, Valderas-Martinez P, Casas R, Arranz S, et al. Effects of red wine polyphenols and alcohol on glucose metabolism and the lipid profile: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2013; 32(2):200-6.
25. Hirst JA, Aronson JK, Feakins BG, et al. Short- and medium-term effects of light to moderate alcohol intake on glycaemic control in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Diabet Med*. 2017; 34(5):604-11.
26. Schaller G, Kretschmer S, Gouya G et al. Alcohol Acutely Increases Vascular Reactivity together with Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetic Men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010; 118(1): 57-60
27. Zochling A, Liebner F, Jungbauer A. Red wine: A source of potent ligands for peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Food Funct*. 2011;2(1):28-38.
28. Pazzini CEF, Colpo AC, Poetini MR, Pires CF, de Camargo VB, Mendez ASL, et al. Effects of Red Wine Tannat on Oxidative Stress Induced by Glucose and Fructose

- in Erythrocytes in Vitro. *Int J Med Sci.* 2015;12(6):478-86.
29. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of More Than 1.9 Million Individuals From 38 Observational Studies. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1804–1812.
 30. Seike N, Noda M, Kadowaki T. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese: a systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008; 17(4):545-51
 31. Vancampfort D, Mugisha J, Hallgren M, De Hert M, Probst M, Monsieur D, et al. The prevalence of diabetes mellitus type 2 in people with alcohol use disorders: a systematic review and large scale meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2016;246:394-400.
 32. Kahl KG, Hillemecher T. The metabolic syndrome in patients with alcohol dependency: Current research and clinical implications. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016; 70:49-56.
 33. Schrieks IC, Heil ALJ, Hendriks HFJ, Mukamal KJ, Beulens JWJ. The Effect of Alcohol Consumption on Insulin Sensitivity and Glycemic Status: A Systematic Review and Meta-analysis of Intervention Studies. *Diabetes Care.* 2015;38(4):723–732.
 34. Liu L, Wang Y, Lam KSL, Xu A. Moderate Wine Consumption in the Prevention of Metabolic Syndrome and its Related Medical Complications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2008; 8: 89-98
 35. Sun K, Ren M, Liu D, Wang C, Yang C, Yan L. Alcohol consumption and risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutri.* 2014;33(4):596-602.
 36. Djoussé L, Padilla H, Nelson TL, Gaziano JM, Mukamal KJ. Diet and Metabolic Syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2010; (2):124-37.
 37. Alkerwi A, Boutsen M, Vaillant M, Barre J, Lair M-L, Albert A, et al. Alcohol consumption and the prevalence of metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis.* 2009;204(2):624-35.
 38. Naoki F, Yoshiyuki T. Alcohol consumption and metabolic syndrome. *Hepatol Res.* 2011; 41(4):287-95. Elmadhun NY, Sellke FW. Is there a link between alcohol consumption and metabolic syndrome? *Clinical Lipidology.* 2013; 8(1):5-8.
 39. Elmadhun NY, Sellke FW. Is there a link between alcohol consumption and metabolic syndrome? *Clinical Lipidology.* 2013; 8(1):5-8.
 40. Li X-H, Yu F, Zhou Y-H, He J. Association between alcohol consumption and the risk of incident type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(3):818-29.
 41. Pietraszek A, Gregersen S, Hermansen K. Alcohol and type 2 diabetes. A review. *Nutr Metaband Cardiovas Dis.* 2010;20(5):366-75.

42. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol as a Risk Factor for Type 2 Diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(11):2123-32.
43. Huang J, Wang X, Zhang Y. Specific types of alcoholic beverage consumption and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2017;8(1):56-68.
44. Gaetano G, Costanzo S, Di Castelnuovo A, Badimon L, Bejko D, Alkerwi A, et al. Effects of moderate beer consumption on health and disease: A consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(6):443-67.
45. Kim S-J, Kim D-J. Alcoholism and Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2012;36(2):108
46. Vancampfort D, Hallgren M, Mugisha J, De Hert M, Probst M, Monsieur D, et al. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Alcohol Use Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *Alcohol Alcohol*. 2016;51(5):515-21.
47. Yufang B, Tiange W, Min X, Yu X, Mian L, Jieli L, et al. Advanced research on risk factors of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28(s2):32-9.
48. Kastorini C-M, Panagiotakos DB. Dietary Patterns and Prevention of Type 2 Diabetes: From Research to Clinical Practice; A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev*. 2009; 5(4):221-7.
49. Polsky S, Akturk HK. Alcohol Consumption, Diabetes Risk, and Cardiovascular Disease Within Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2017;17(12):136.
50. Rowan H. Diabetes and alcohol. *Practical Diabetes*. 2015; 32(6):195-6.
51. Hays NP, Galassetti PR, Coker RH. Prevention and treatment of type 2 diabetes: Current role of lifestyle, natural product, and pharmacological interventions. *Pharmacol Ther*. 2008;118(2):181-91.
52. Zhou Y, Zheng J, Li S, Zhou T, Zhang P, Li H-B. Alcoholic Beverage Consumption and Chronic Diseases. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016;13(6):522.
53. Bassuk SS, Manson JE. Lifestyle and Risk of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes in Women: A Review of the Epidemiologic Evidence. *Am J Lifestyle Med*. 2008;2(3):191-213.