

Determinantes no dietéticos del desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2

Javier Díez Espino

Médico de familia. EAP de Tafalla, Navarra. Servicio Navarro de Salud. Coordinador del Grupo de Estudio de Diabetes en Atención Primaria de Salud de Navarra (GedapsNa)

INTRODUCCIÓN

El incremento de la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en el mundo se asocia con los rápidos cambios culturales y sociales, el envejecimiento de la población, la urbanización creciente, los cambios en la dieta, la menor actividad física y otros cambios en los estilos de vida y patrones de comportamiento¹. La DM2 se asocia a menudo, pero no siempre, con la obesidad, que por sí misma puede provocar el aumento de la resistencia a la insulina y la elevación de las cifras de glucosa. Entre los factores que se han relacionado con el aumento de su desarrollo se incluyen también: la inactividad física, la edad avanzada, el sexo, la presencia de resistencia a la insulina, la distribución abdominal de la grasa, la predisposición genética e historia familiar de diabetes mellitus (DM), las alteraciones en el desarrollo intrauterino, la etnia, las alteraciones del sueño, la enfermedad mental grave y el uso de neurolépticos, el nivel socioeconómico bajo, el consumo de tabaco, el uso de fármacos o la dieta. Los condicionantes dietéticos se revisaron en un artículo anterior de esta revista².

A continuación revisaremos los principales determinantes no dietéticos del desarrollo de DM2.

OBESIDAD Y SOBREPESO

Las personas obesas acumulan más factores de riesgo cardiovascular que las delgadas. La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular ha disminuido en EE. UU. independientemente del índice de masa corporal (IMC), excepto en el caso de la DM2, que ha aumentado de manera global, pero especialmente en el grupo de obesos (probablemente por la intensificación del tratamiento antihipertensivo e hipolipemiente)³.

El incremento de la DM2 está en gran medida ligado al de la obesidad y el sobrepeso⁴, como consecuencia de la

tendencia social a la mayor ingesta calórica y la reducción del gasto energético. Pero los mecanismos que subyacen en las diferencias interindividuales de la predisposición a la obesidad permanecen poco claros.

Un IMC elevado es, probablemente, el factor de riesgo más importante para desarrollar una DM2, como se observó en el Nurses' Health Study⁵ (mujeres mayoritariamente de raza blanca entre 30 y 55 años con un seguimiento de 14 años). El riesgo relativo (RR) ajustado por edad fue 93 veces mayor para aquellas mujeres cuyo IMC era ≥ 35 kg/m² respecto a las que tenían un IMC < 22 kg/m². Pero incluso ligeros aumentos en el IMC (de 22 a 22,9 kg/m² respecto a < 20 kg/m²) multiplicaron por tres el riesgo de DM2. Por otra parte, el aumento de peso en más de 20 kg desde los 18 años de edad produjo un incremento del RR ajustado por edad de 12,3 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 10,9-13,8), mientras que la pérdida de 5-10,9 kg desde los 18 años redujo el RR a 0,54 (IC del 95 %: 0,40-0,80). La gran importancia del sobrepeso como predictor de DM2 también se apreció en otra cohorte japonesa⁶. Otro estudio realizado sobre la influencia de la modificación del peso y la incidencia de DM en 8545 adultos de la cohorte del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) seguidos durante 19 años⁷ mostró un riesgo atribuible de desarrollar DM2 del 27 % para un incremento ≥ 5 kg sin que los datos difirieran por edad, sexo o raza.

La raza y la obesidad son factores de riesgo independientes de la DM2, como se ha comentado con anterioridad, pero no está claro de qué manera interactúan e influyen en las diferencias existentes en la prevalencia de DM2 entre las diversas razas/etnias. Estas disparidades varían también con los niveles de IMC. Así, en estudios realizados en EE. UU. se observó que los participantes pertenecientes a minorías étnicas tenían una mayor prevalencia de DM2 que los de raza blanca tanto en los grupos de peso normal como en los de sobrepeso⁸.

La pérdida de peso contribuye de manera determinante a prevenir o retrasar el desarrollo de la DM2 y a mejorar su control. En el estudio Look AHEAD⁹, realizado en pacientes obesos con DM2 que pretendía una modificación de estilos de vida con un objetivo centrado en la pérdida de peso y con un seguimiento a cuatro años, el grupo de intervención intensiva consiguió una pérdida media de 6,5 kg, lo que redundó en un mejor control de la hemoglobina glucosilada, presión arterial, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos. En el estudio Nurses' Health Study⁵, las mujeres que perdieron más de 5 kg durante un período de 10 años redujeron su riesgo de DM2 en un 50 %. La pérdida de peso intencional también se asoció a una reducción del riesgo de DM2 en el Cancer Prevention Study, un estudio de cohortes¹⁰ con un millón de participantes y un seguimiento de 13 años. En este estudio se observó que la incidencia de DM descendía globalmente en un 25 % entre los que habían perdido peso de manera intencionada (en ambos sexos), y esta reducción era lineal a medida que la pérdida de peso era mayor, de forma que por cada 9,1 kg (20 lb) de pérdida de peso se redujo la prevalencia de DM2 en un 17 % entre de los varones y en un 11 % en el caso de las mujeres.

El incremento del perímetro de la cintura se relaciona con el aumento de la grasa visceral y es un importante predictor independiente en el desarrollo de la DM2, mayor incluso que el índice cintura/cadera y similar al IMC¹¹. El riesgo es todavía mayor para aquellos con IMC y perímetro de cintura altos combinados¹². El índice cintura/estatura, a partir de un valor de 0,50, es un excelente predictor de DM2 y enfermedad cardiovascular, mejor e independiente del IMC¹³, relación que también se ha comprobado en población adulta española¹⁴ y en los participantes del estudio PREDIMED¹⁵.

Las intervenciones sobre los hábitos de vida, dieta y ejercicio físico¹⁶⁻²¹, y orientadas a la pérdida de peso, han logrado reducir el riesgo de desarrollar DM2 hasta en un 50 % en los grupos de intervención y se comentarán más adelante. Cabe destacar que en uno de estos estudios, el de Kosaka et al.¹⁹, la reducción del riesgo se produjo sin lograr una reducción significativa del peso.

SEDENTARISMO

La realización de actividad física favorece la presencia de cambios fisiológicos beneficiosos para la prevención de la DM2, ya que mejora la sensibilidad a la insulina en el hígado y el músculo, la captación y utilización de la glucosa por el músculo y el control glucémico muscular de la glucosa²². La prevalencia de DM2 se asocia inversamente con la realiza-

ción de ejercicio físico tanto en estudios transversales como en prospectivos y de intervención, y presenta una relación directa de dosis respuesta^{12,23,24}. Se ha relacionado el tiempo dedicado a ver televisión con el desarrollo de obesidad y DM2. Así, quienes ven televisión más de 40 horas a la semana tienen tres veces más riesgo de padecer DM2 que los que pasan menos de una hora delante del televisor, efecto que parece ser independiente de la reducción de la actividad física o de los hábitos de alimentación poco saludable relacionados con ver la televisión²⁵. El sedentarismo es favorecedor de la obesidad, pero ambos actúan como factores de riesgo de DM2 independientes y su presencia conjunta presenta una interacción aditiva para el desarrollo de DM2²⁶.

Disponemos también de evidencias sólidas de que programas estructurados¹⁶⁻²¹ que combinan la dieta y el ejercicio son eficaces en la reducción de la incidencia de DM2. No obstante, estas son muy limitadas en lo que respecta a la eficacia únicamente del ejercicio físico, por lo que es difícil cuantificar cuál es la efectividad del ejercicio independiente de la dieta o de la pérdida de peso en la reducción de la incidencia de DM2²⁷.

PREDIABETES

La presencia de glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa, en lo que se viene a llamar actualmente «prediabetes», condiciona un incremento del riesgo de desarrollar DM2. En un metaanálisis²⁸ de 13 estudios la duración de la situación de prediabetes hasta desarrollar DM2 fue de 7,8 años (IC del 95 %: 7,6-8,2). Este período fue más prologado en jóvenes y mujeres y más corto en ancianos y varones. En este mismo trabajo se estimó una mayor mortalidad total en esta situación (RR: 1,26 [IC del 95 %: 1,17-1,34]). El riesgo de desarrollar DM2 fue más elevado entre los que presentaron una glucemia basal alterada (RR: 6,35 [IC del 95 %: 4,87-7,82]), intolerancia a la glucosa (RR: 7,54 [IC del 95 %: 4,63-10,45]) o ambas (RR: 12,13 [IC del 95 %: 4,27-20,00])²⁹⁻³².

La intervención mediante programas específicos de cambio de hábitos de vida, dieta y ejercicio ha demostrado ser capaz de reducir hasta en un 50 % la incidencia de nuevos casos de DM2 en pacientes con glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa¹⁶⁻²¹.

EDAD Y SEXO

En el estudio Di@bet.es³³ se ha observado que la prevalencia de DM2 aumenta con la edad. Es mayor en varones

entre 30 y 69 años y en las mujeres a partir de los 70 años. Se han obtenido datos similares en otras comunidades³⁴.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA E HISTORIA FAMILIAR DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

Se han descrito múltiples variantes genéticas que pueden modular la asociación entre el patrón de dieta y la predisposición a padecer DM2, ya sea por condicionar una reducción de la secreción de insulina, por una reducción de la masa de células β , por la disfunción de estas o por un aumento de la resistencia a la insulina por la presencia de obesidad o resistencia a la insulina no debida a esta³⁵⁻³⁷. No obstante, estamos todavía lejos de conocer los detalles últimos de esta relación. Un mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad a través de hallazgos genéticos podría tener una gran importancia en su tratamiento, diagnóstico y seguimiento.

La presencia de historia familiar de DM en los progenitores confiere un mayor riesgo para el desarrollo de DM2 cuando lo es uno de los progenitores (RR: 3,5 [IC del 95 %: 2,3-5,2]) y mucho mayor cuando lo son ambos (RR: 6,1 [IC del 95 %: 2,9-13]). Se ha descrito en algunos estudios una mayor preeminencia del antecedente materno sobre el paterno³⁸⁻⁴⁰. Por otra parte, en gemelos monocigóticos la concordancia es mayor que en los heterocigóticos^{41,42}, aunque ello ha sido puesto en duda por otros autores⁴³.

ETNIA

Las diferencias entre diversos grupos étnicos en la incidencia de DM2 tienen su origen, probablemente, en los factores de riesgo comunes de la enfermedad, pero no se pueden explicar totalmente con las diferencias raciales o étnicas en la prevalencia de dichos factores de riesgo⁴⁴. La etnia es un factor de riesgo independiente de la DM2, incluso tras ajustar por IMC y posición socioeconómica^{45,46}. En un análisis de los datos del NHANES (1971-2004)⁸, se observó un 227,3 % de incremento de la prevalencia total de DM2 entre los individuos con sobrepeso (IMC: 25-29 kg/m²) de origen mexicano respecto a los que tenían normopeso, seguido de un 60,0 % en el caso de los de raza negra y un 33,3 % en los de raza blanca. Las diferencias entre razas/etnias en el grupo de obesos y muy obesos fueron mínimas. En otro estudio retrospectivo sobre población \geq 65 años atendida a través de Medicare, el mayor incremento en la incidencia se produjo en los grupos de hispanos y asiáticos. Esta desproporción podría estar relacionada con una alta prevalencia de obesidad, especialmente abdominal, en los grupos minoritarios de EE. UU.⁴⁷. En un seguimiento de 20 años de la cohorte del

Nurses' Health Study⁴⁸, se halló que el incremento de 5 kg de peso entre los 18 años de edad y el año del inicio del estudio en 1980 se traducía en un aumento del riesgo del 84 % (IC del 95 %: 58-114) en las asiáticas, del 44 % (IC del 95 %: 26-63) en las hispanas, del 38 % (IC del 95 %: 28-49) en mujeres de raza negra y del 37 % (IC del 95 %: 35-38) en mujeres de raza blanca; el consumo elevado de cereales integrales y de grasas poliinsaturadas y bajo de grasas trans fue mucho más beneficioso en el caso de las pertenecientes a minorías (RR 0,54; [IC del 95 %: 0,39-0,73]) que en las de raza blanca (RR: 0,77 [IC del 95 %: 0,72-0,84]). En el estudio realizado como parte del Insulin Resistance Atherosclerosis Study⁴⁹ en individuos no diabéticos, se observó una mayor resistencia a la insulina entre los participantes de raza negra e hispanos que en los blancos no hispanos tras el ajuste por el IMC, por la distribución de la grasa corporal y por variables de comportamiento. A ello podemos sumar otros factores, como la pérdida de raíces culturales de las poblaciones inmigrantes, el tiempo transcurrido desde la migración, el paso de la vida rural a la urbana (con la adopción de unos hábitos de vida diferentes), una dieta occidentalizada con mayor consumo de grasas animales, azúcares y harinas refinadas y menos ejercicio⁵⁰⁻⁵³. Una teoría, *the carnivore connection*^{54,55}, postula que la escasez de hidratos de carbono, más que la de energía procedente de los alimentos (teoría de los genes ahorradores), a lo largo de la evolución humana está íntimamente relacionada con el riesgo poblacional de padecer DM2. La hipótesis se basa en que una dieta baja en hidratos de carbono y elevada en proteínas en la Edad del Hielo pudo suponer una selección positiva de la resistencia intrínseca a la insulina como una ventaja de reproducción y supervivencia. En el contexto histórico del desarrollo de la agricultura, con un suministro más regular de alimentos (especialmente de hidratos de carbono) y la disminución de los períodos de hambruna, estos genes han ido diluyéndose en la población de los países desarrollados a lo largo de generaciones, lo que no ha ocurrido en los países menos desarrollados. Esto podría explicar la relativamente menor susceptibilidad de los europeos frente a la DM2 (entre los que aparece en las edades medias de la vida) que en otras poblaciones, en las que aparece con más frecuencia en edades más jóvenes, lo que condicionaría una mayor tasa de supervivencia⁵⁶ y justificaría el llamativo incremento de la DM2 en poblaciones que occidentalizan su dieta.

DIABETES GESTACIONAL Y SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

La DM gestacional es una de las complicaciones médicas más frecuentes durante el embarazo. Se define por una intolerancia de grado variable a los hidratos de carbono de inicio

o detección durante el embarazo. En el 90 % de los casos se resuelve tras el embarazo, pero el riesgo de desarrollar DM2 es mayor en mujeres con antecedentes de DM gestacional (RR: 7,43 [IC del 95 %: 4,79-11,51])⁵⁷ y se relaciona con la existencia de obesidad, edad gestacional temprana en el momento del diagnóstico y la intensidad de tratamiento requerido para su control durante el embarazo⁵⁸.

La presencia del síndrome del ovario poliquístico (que se define como un síndrome de disfunción ovárica), junto con la presencia de hiperandrogenismo y la morfología de ovario poliquístico, tiene un riesgo aumentado de DM2 (*odds ratio*: 4,00 [IC del 95 %: 1,97-8,10])⁵⁹.

ENFERMEDAD MENTAL GRAVE

Los pacientes con enfermedad mental grave (psicosis, trastorno bipolar, etc.) tienen un mayor riesgo de desarrollar obesidad y DM2⁶⁰. Por las propias características de su enfermedad, actuar tanto de manera preventiva como desde el punto de vista terapéutico sobre los factores de riesgo cardiovascular y de DM2 es difícil. Además, el empleo de antipsicóticos atípicos como la olanzapina y la clozapina en estos pacientes se asocia con mayor riesgo de desarrollar DM2^{61,62}.

ALTERACIÓN DEL PATRÓN DE SUEÑO

La alteración del sueño, tanto cuantitativa (< 5-6 horas o > 8-9 horas por noche) como cualitativamente (dificultad para conciliar el sueño o para mantenerlo), se relaciona con un aumento del riesgo de DM2⁶³.

CONSUMO DE TABACO

El consumo de tabaco se asocia directamente al riesgo de padecer DM2 de manera dependiente de la dosis mayor para grandes fumadores (más de 20 cigarrillos/día; RR: 1,61 [IC del 95 %: 1,43-1,80]) que para aquellos que tenían un consumo menor (RR: 1,29 [IC del 95 %: 1,13-1,48]) o un consumo ocasional (RR: 1,23 [IC del 95 %: 1,14-1,33])⁶⁴. Se han propuesto diversos mecanismos para explicar este fenómeno, por la toxicidad directa de los productos del humo del tabaco sobre la célula β , la disminución de la sensibilidad a la insulina, el aumento de marcadores inflamatorios, la lipotoxicidad por incremento de los niveles de triglicéridos, la hipercortisolemia o la activación del sistema nervioso simpático. También se ha relacionado con riesgos derivados de los hábitos de vida poco saludables asociados a

su consumo, el estrés o la alteración del crecimiento fetal en hijos de madre fumadora durante el embarazo⁶⁵. El cese del hábito tabáquico podría incrementar el riesgo de DM2 de manera transitoria durante 3-6 años, quizá por el aumento, también transitorio, del peso que se puede observar tras el abandono y la persistencia de inflamación sistémica⁶⁶. La exposición al humo del tabaco de forma pasiva también se ha asociado a una mayor incidencia de DM2 en no fumadores, con una relación dependiente de la dosis, de forma que más de 4 horas de exposición en casa y en el trabajo tienen un riesgo aumentado de DM2 (*hazard ratio*: 1,96 [IC del 95 %: 1,21-3,19])⁶⁷.

CONSUMO DE FÁRMACOS

El empleo de β -bloqueantes y diuréticos tiazídicos, de uso muy extendido en pacientes con hipertensión o problemas cardiovasculares, bien en monoterapia o en combinación, se relaciona con una mayor incidencia de nuevos casos de DM2, probablemente en relación con el aumento de la resistencia a la insulina que inducen⁶⁸. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas del receptor de la angiotensina II podrían tener un efecto protector, más evidente en el caso de los primeros⁶⁹.

También se ha relacionado el empleo de estatinas con un aumento de la incidencia de DM2. Se trata de un hallazgo sorprendente, dado lo extendido de su uso en prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular. En un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas⁷⁰ se observó este incremento, que se mantuvo tras al ajuste por posibles factores de confusión (*hazard ratio*: 1,48 [IC del 95 %: 1,38-1,59]) y para todos los tipos de estatinas. Estos hallazgos se han corroborado en un reciente metaanálisis de cinco estudios de intervención en el que, además, se observó que el riesgo era mayor con un tratamiento intensivo con estatinas que cuando estas se empleaban en dosis bajas⁷¹.

Como se ha mencionado anteriormente, los fármacos antipsicóticos se asocian con el desarrollo de DM2^{61,62}, pero también los glucocorticoides, anticonceptivos orales, ciclosporina, tacrolimús, antirretrovirales (inhibidores de la proteasa), ácido nicotínico, clonidina, pentamida y hormonas agonistas de la gonadotropina, entre otros^{72,73}.

BAJO PESO AL NACER Y LACTANCIA MATERNA

El bajo peso al nacer es un factor de riesgo reconocido para desarrollar intolerancia a la glucosa y DM2 en la edad

adulta^{74,75}. En muchas poblaciones, aunque no en todas, parece existir una relación inversa entre el bajo peso al nacer y el riesgo de DM2 (*odds ratio*: 0,75 [IC del 95 %: 0,70–0,81]) por cada kilo más en el peso del recién nacido, lo que sugiere que la insuficiente nutrición fetal (bien como un mecanismo de supervivencia en momentos de hambruna, bien como deterioro en el metabolismo de los hidratos de carbono) puede ser importante para el desarrollo futuro de DM2^{76,77}. Entre los gemelos tanto mono como heterocigóticos, el bajo peso al nacer es más frecuente, y también lo es la prevalencia de obesidad abdominal, y la resistencia a la insulina y la incidencia de DM2 en comparación con la de los hermanos no gemelares, lo que pone en duda que solo la genética influya en el desarrollo de DM2 en los gemelos⁴³.

Haber recibido lactancia materna reduce el riesgo de DM2. En un metaanálisis se obtuvo una *odds ratio* combinada de 0,60 (IC del 95 %: 0,44–0,85)⁷⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organization; 1994.
2. Díez Espino J. Dieta y Diabetes tipo 2. *Diabetes Práctica* 2013;4(2):47–66.
3. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, Imperatore G, Williams DE, Flegal KM, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA* 2005;293:1868–74.
4. Laaksonen MA, Knekt P, Rissanen H, Härkänen T, Virtala E, Marniemi J, et al. The relative importance of modifiable potential risk factors of type 2 diabetes: a meta-analysis of two cohorts. *Eur J Epidemiol* 2010;25:115–24.
5. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481–6.
6. Sasai H, Sairenchi T, Iso H, Irie F, Otaka E, Tanaka K, et al. Relationship between obesity and incident diabetes in middle-aged and older Japanese adults: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Mayo Clin Proc* 2010;85:36e40.
7. Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 1997;146:214–22.
8. Zhang Q, Wang Y, Huang ES. Changes in racial/ethnic disparities in the prevalence of type 2 diabetes by obesity level among US adults. *Ethn Health* 2009;14:439–57.
9. Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566–75.
10. Will JC, Williamson DF, Ford ES, Calle EE, Thun MJ. Intentional weight loss and 13-year diabetes incidence in overweight adults. *Am J Public Health* 2002;92:1245e8.
11. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr* 2005;81:555–63.
12. Rana JS, Li TY, Manson JE, Hu FB. Adiposity compared with physical inactivity and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2007;30:53–8.
13. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev* 2010;23:247–69.
14. Rodríguez Pérez MC, Cabrera De León A, Aguirre-Jaime A, Domínguez Coello S, Brito Díaz B, Almeida González D, et al. El cociente perímetro abdominal/estatura como índice antropométrico de riesgo cardiovascular y de diabetes. *Med Clin (Barc)* 2010;134:386–91.
15. Guasch-Ferré M, Bulló M, Martínez-González MA, Corella D, Estruch R, Covas MI, et al. Waist-to-height ratio and cardiovascular risk factors in elderly individuals at high cardiovascular risk. *PLoS One* 2012;7(8):e43275.
16. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537–44.

NIVEL SOCIOECONÓMICO

En nuestro país el nivel socioeconómico bajo parece tener un papel predictor tanto de padecer DM2 como de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular y su peor control y, como consecuencia, una mayor frecuencia de complicaciones, y todo ello a pesar de que los pacientes con un nivel socioeconómico bajo acuden más a las consultas de Atención Primaria que los de niveles socioeconómicos altos⁷⁹.

En un reciente metaanálisis internacional⁸⁰ llevado a cabo sobre 23 estudios, un nivel bajo educativo y un nivel bajo ocupacional y de ingresos económicos se relacionó con un mayor riesgo de DM2 (RR: 1,41 [IC del 95 %: 1,28–1,51] y RR: 1,40 [IC del 95 %: 1,04–1,88], respectivamente), independientemente del nivel adquisitivo de los países. Cabe destacar que el número de estudios en países de nivel adquisitivo bajo era escaso.

17. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-97.
18. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
19. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:152-62.
20. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
21. Saaristo T, Moilanen L, Korpi-Hyövälti E, Vanhala M, Saltevo J, Niskanen L, et al. Lifestyle intervention for prevention of type 2 diabetes in primary health care: one year follow-up of the Finnish National Diabetes Prevention Program (FIN-D2D). *Diabetes Care* 2010;33:2146-51.
22. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2518-39.
23. Orozco LJ, Buchleitner AM, Giménez-Pérez G, Roqué I, Figuls M, Richter B, Mauricio D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD003054.
24. Mozaffarian D, Kamineni A, Carnethon M, Djoussé L, Mukamal KJ, Siscovick D. Lifestyle risk factors and new-onset diabetes mellitus in older adults: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med* 2009;169:798-807.
25. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 2003;289:1785-91.
26. Qin L, Knol MJ, Corpeleijn E, Stolk RP. Does physical activity modify the risk of obesity for type 2 diabetes: a review of epidemiological data. *Eur J Epidemiol* 2010;25:5-12.
27. Yates T, Khunti K, Bull F, Gorely T, Davies MJ. The role of physical activity in the management of impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetologia* 2007;50:1116-26.
28. Bertram MY, Vos T. Quantifying the duration of pre-diabetes. *Aust N Z J Public Health* 2010;34:311-4.
29. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, Blake DR, Andres R; Baltimore Longitudinal Study of Aging. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Diabetes* 2003;52:1475-84.
30. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, et al.; Bruneck study. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes* 2004;53:1782-9.
31. Rasmussen SS, Glümer C, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K. Progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screening programme in general practice: the ADDITION Study, Denmark. *Diabetologia* 2007;50:293-7.
32. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:305-12.
33. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
34. Lerman IG, Villa AR, Martínez CL, Cervantes Turrubiátez L, Aguilar Salinas CA, Wong B, et al. The prevalence of diabetes and associated coronary risk factors in urban and rural older Mexican populations. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1387-95.
35. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med* 2010;363:2339-50.
36. Qi L, Liang J. Interactions between genetic factors that predict diabetes and dietary factors that ultimately impact on risk of diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:31-7.
37. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010;42:937-48.
38. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care* 1996;19:827-30.
39. Alcolado JC, Alcolado R. Importance of maternal history of non-insulin dependent diabetic patients. *BMJ* 1991;302:1178-80.
40. Papazafiropoulou A, Sotiropoulos A, Skliros E, Kardara M, Kokolaki A, Apostolou O, et al. Familial history of diabetes and clinical characteristics in Greek subjects with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2009;9:12.
41. Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD. Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia* 1987;30:763-8.
42. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992;35:1060-7.
43. Poulsen P, Grunnet LG, Pilgaard K, Storgaard H, Alibegovic A, Sonne MP, et al. Increased risk of type 2 diabetes in elderly twins. *Diabetes* 2009;58:1350-5.

44. Resnick HE, Harris MI, Brock DB, Harris TR. American Diabetes Association Diabetes diagnostic criteria, advancing age, and cardiovascular disease risk profiles: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2000;23:176-80.
45. Davidson MB. The disproportionate burden of diabetes in African-American and Hispanic populations. *Ethn Dis* 2001;11:148-51.
46. Robbins JM, Vaccarino V, Zhang H, Kasl SV. Socioeconomic status and type 2 diabetes in African American and non-Hispanic white women and men: evidence from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Public Health* 2001;91:76-83.
47. Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH. Increasing trends in waist circumference and abdominal obesity among US adults. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:216-24.
48. Shai I, Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, et al. Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women: a 20-year follow-up study. *Diabetes Care* 2006;29:1585-90.
49. Haffner SM, D'Agostino R, Saad MF, Rewers M, Mykkanen L, Selby J, et al. Increased insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic African-Americans and Hispanics compared with non-Hispanic whites. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1996;45:742-8.
50. Hara H, Egusa G, Yamakido M. Incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus and its risk factors in Japanese-Americans living in Hawaii and Los Angeles. *Diabet Med* 1996;13(Suppl 6):S133-42.
51. Ebrahim S, Kinra S, Bowen L, Andersen E, Ben-Shlomo Y, Lyngdoh T, et al.; Indian Migration Study group. The effect of rural-to-urban migration on obesity and diabetes in India: a cross-sectional study. *PLoS Med* 2010;7(4):e1000268.
52. Sundquist J, Winkleby M. Country of birth, acculturation status and abdominal obesity in a national sample of Mexican-American women and men. *Int J Epidemiol* 2000; 29:470-7.
53. Barcenas CH, Wilkinson AV, Strom SS, Cao Y, Saunders KC, Mahabir S, et al. Birthplace, years of residence in the United States, and obesity among Mexican-American adults. *Obesity* 2007;15:1043-52.
54. Brand-Miller JC, Colagiuri S. The carnivore connection: dietary carbohydrate in the evolution of NIDDM. *Diabetologia* 1994;37:1280-6.
55. Brand-Miller JC, Griffin HJ, Colagiuri S. The carnivore connection hypothesis: revisited. *J Obes* 2012;2012:258624.
56. Dowse G, Zimmet P. The thrifty genotype in noninsulin dependent diabetes. *BMJ* 1993;306:532-3.
57. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
58. Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL, Golden SH, Wilson LM, Bass EB, et al. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. *Am J Med* 2009;122(3):207-14.
59. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:347-63.
60. Regenold WT, Thapar RK, Marano C, Gavirneni S, Kondapavuluru PV. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord* 2002;70:19-26.
61. Smith M, Hopkins D, Peveler R, Holt R, Woodward M, Ismail K. First versus second generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008;192:406-11.
62. Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB, Andersen PK. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry* 2010;197:266-71.
63. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:414-20.
64. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:2654-64.
65. Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:405-13.
66. Yeh HC, Duncan BB, Schmidt MI, Wang NY, Brancati FL. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152:10-7.
67. Ko KP, Min H, Ahn Y, Park SJ, Kim CS, Park JK, et al. A prospective study investigating the association between environmental tobacco smoke exposure and the incidence of type 2 diabetes in never smokers. *Ann Epidemiol* 2011;21:42-7.
68. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;100:1254-62.
69. Scheen AQJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. *Diabetes Metab* 2004;30:487-96.
70. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012;172:144-52.
71. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.
72. O'Byrne S, Feely J. Effects of drugs on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetics (Part I). *Drugs* 1990;40:6-18.
73. O'Byrne S, Feely J. Effects of drugs on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetics (Part II). *Drugs* 1990;40:203-19.

74. Ravelli AC, Van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998;351:173-7.
75. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-22.
76. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2008;300:2886-97.
77. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LTH, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994; 308:942-5.
78. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1043-54.
79. Larrañaga I, Arteagoitia JM, Rodríguez JL, González E, Esnaola S, Piniés JA; Sentinel Practice Network of the Basque Country. Socio-economic inequalities in the prevalence of type 2 diabetes, cardiovascular risk factors and chronic diabetic complications in the Basque Country, Spain. *Diabet Med* 2005;22:1047-53.
80. Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2011;40:804-18.