Maestría en

NUTRICIÓN Y DIETÉTICA CON MENCIÓN EN ENFERMEDADES METABÓLICAS, OBESIDAD Y DIABETES

Tesis previa a la obtención de título de

Magíster en Nutrición y Dietética con mención en enfermedades metabólicas, obesidad y diabetes

AUTOR: Jijón Sánchez Edison Joshua

TUTORA: Mg. Melanie Elizabeth Chávez Bayas

Exposición a agroquímicos disruptores endócrinos y su asociación con la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en humanos. Revisión sistemática

Quito-Ecuador
Octubre 2026

CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA

Yo, Jijón Sánchez Edison Joshua declaro bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido presentado anteriormente para ningún grado o calificación profesional y que se ha consultado la bibliografía detallada.

Cedo mis derechos de propiedad intelectual a la Universidad Internacional del Ecuador, para que sea publicado y divulgado en internet, según lo establecido en la Ley de Propiedad Intelectual, Reglamento y Leyes**.**

Jijón Sánchez Edison Joshua

APROBACIÓN DEL TUTOR

Yo, Chávez Bayas Melanie Elizabeth, certifico que conozco a la autora del presente trabajo de titulación “Exposición a agroquímicos disruptores endocrinos y su asociación con la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en humanos. Revisión sistemática”, Jijón Sánchez Edison Joshua, siendo el responsable exclusivo tanto de su originalidad y autenticidad, como de su contenido.

…..

Chávez Bayas Melanie Elizabeth

DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi madre, quien, con su amor incondicional, esfuerzo y ejemplo de vida me enseñó a luchar con perseverancia y dignidad por cada meta. A Nicole, compañera de vida y apoyo constante, por brindarme aliento y motivación en cada etapa de este camino.

AGRADECIMIENTOS

Para el desarrollo de este trabajo de tesis necesité el apoyo invaluable, paciencia y guía de muchas personas a quienes deseo expresar mis más sinceros agradecimientos.

En primer lugar, a Dios, cuyo descubrimiento de amor me consoló en momentos de oscuridad. A mi madre, quien es mi ejemplo de fortaleza, sacrificio y amor incondicional. Cada palabra de esta tesis está impregnada de valores que me inculcaste y de la confianza que siempre has depositado en mí. Gracias por ser mi primer y más importante apoyo. A ti te dedico, y siempre lo haré, todo fruto de esfuerzo.

A Nicole, mi compañera de vida. No hay palabras suficientes para agradecer tu paciencia infinita, tu abrazo al final de amargos días y tu fe inquebrantable en mí, incluso cuando la mía flaqueaba.

Quiero dirigir un profundo agradecimiento a mi amigo y asesor, Nicolas Hernández. Su rigor académico y su pasión por la investigación ha sido no solo una brújula para este trabajo, sino una verdadera inspiración para mi crecimiento personal.

A todos mis profesores de postgrado, por sembrar en mí la curiosidad y proporcionarme las herramientas suficientes para emprender un nuevo camino profesional.

ÍNDICE GENERAL

CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA....2

APROBACIÓN DEL TUTOR....3

ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD....4

DEDICATORIA....5

AGRADECIMIENTOS....6

ÍNDICE DE FIGURAS....11

LISTADO DE ABREVIATURAS....13

RESUMEN....14

ABSTRACT....15

INTRODUCCIÓN....16

JUSTIFICACIÓN....19

MARCO TEÓRICO....22

Epidemiología de la Diabetes Tipo 2....22

Prevalencia, Incidencia y Tendencias....23

Definición, Clasificación y Criterios Diagnósticos Actualizados....25

Resistencia a la Insulina a la Disfunción de la Célula Beta....27

Paradigma de los Determinantes Ambientales....29

Necesidad de un Enfoque Diferente en los Factores de Riesgo....30

Exposoma y su Relevancia en las Enfermedades Crónicas 32

Disruptores Endocrinos: Definición, Clasificación y Vías de Exposición 35

Uso Global de Pesticidas y Herbicidas 38

Clasificación Química de los Principales Agroquímicos con Propiedades de Disrupción Endocrina 39

Compuestos Organoclorados Persistentes (DDT, HCH) 39

Compuestos Organofosforados y Carbamatos 41

Piretroides y Neonicotinoides 42

Herbicidas de Amplio Espectro (Glifosato, Atrazina) 43

Vías de Exposición en Humanos: Ocupacional, Ambiental y Dietética 44

Mecanismos Fisiopatológicos de agroquímicos Disruptores Endócrinos en la inducción de la DMT2 47

Disrupción de la Homeostasis de la Célula Beta Pancreática y de la Secreción de Insulina 47

Inducción de Resistencia a la Insulina en Tejidos Periféricos (Hígado, Músculo, Tejido Adiposo) 49

Inducción de Disbiosis Intestinal y su Impacto en el Metabolismo 51

Mecanismos Epigenéticos: Modificaciones Transgeneracionales en la Regulación Génica 53

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 56

OBJETIVOS 59

Objetivo general 59

Objetivos específicos 59

Hipótesis 60

METODOLOGÍA 61

Alcance y diseño del estudio 61

Unidad de análisis 61

Definición y selección de la muestra 62

Proceso de selección 64

Criterios de elegibilidad 64

Criterios de exclusión 65

Proceso de recolección y extracción de datos 65

Evaluación de riesgo de sesgo 66

Consideraciones éticas 68

Operacionalización de las variables 69

RESULTADOS 71

DISCUSIÓN 122

Limitaciones ´ 125

CONCLUSIONES 126

RECOMENDACIONES 127

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 128

ANEXOS 144

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 *Criterios para diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2* 26

Tabla 2 *Conceptualización de exposomas* 33

Tabla 3 *Clasificación de los DE por su origen y uso* 35

Tabla 4 *Vías de contaminación de los DE en los seres humanos* 36

Tabla 5 *Matriz de operacionalización de variables* 69

Tabla 6 *Periodos de publicación* 72

Tabla 7 *Regiones y países con publicaciones científicas* 75

Tabla 8 *Diseño epidemiológico* 78

Tabla 9 *Promedio de muestra* 83

Tabla 10 *Criterios de selección* 88

Tabla 11 *Análisis de grupo químico* 92

Tabla 12 *Evaluación de la exposición química* 95

Tabla 13 *Criterios diagnósticos de los estudios* 101

Tabla 14 *Variables de confusión* 105

Tabla 15 *Riesgo de sesgo de los estudios* 108

Tabla 16 *Hallazgos claves en medidas de asociación* 109

Tabla 17 *Relevancia clínica y epidemiológica* 112

Tabla 18 *Grado de certeza para la relación causal* 114

Tabla 19 *Hallazgo representativo en métricas de riesgo* 117

Tabla 20 *Síntesis del intervalo de confianza* 119

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 *Diagrama de flujo PRISMA 2020*.....71

Figura 2 *Publicaciones por período 2010 - 2026*.....73

Figura 3 *Distribución geográfica de los estudios*.....76

Figura 4 *Producción científica por país*.....77

Figura 5 *Diseños de estudios*.....80

Figura 6 *Distribución de riesgo de sesgo*.....81

Figura 7 *Riesgo de sesgo global*.....82

Figura 8 *Distribución de estudios por tamaño muestral*.....85

Figura 9 *Composición por sexo de las muestras*.....86

Figura 10 *Verificación de línea base*.....89

Figura 11 *Sesgo de selección*.....90

Figura 12 *Familias químicas evaluadas*.....93

Figura 13 *Matriz biológica de medición*.....97

Figura 14 *Métodos analíticos*.....98

Figura 15 *Categorización estadística de la exposición*.....99

Figura 16 *Sesgo de clasificación de la exposición*.....100

Figura 17 *Criterios diagnósticos de los estudios*.....103

Figura 18 *Sesgo de medición del desenlace*.....104

Figura 19 *Variables de confusión ajustadas en los estudios*.....107

Figura 20 *Medidas de asociación reportadas*.....111

Figura 21 *Riesgo de sesgo por dominio* 116

Figura 22 *Hallazgos representativos reportados por los estudios* 118

Figura 23 *Resumen visual* 120

LISTADO DE ABREVIATURAS

IMC: índice de masa corporal

ENT: enfermedades crónicas no trasnmisibles

DE: disruptor endócrino

DM: diabetes mellitus

DMT2: diabetes mellitus de tipo 2

ADA: Asociación Americana de Diabetes

WHO/OMS: Organización Mundial de la Salud

ATP: adenosin tri fosfato

ADP: adenosin di fosfato

RESUMEN

Introducción: Los agroquímicos actuales, con capacidad de disrupción endócrina, representan un factor de riesgo ambiental para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. **Objetivo general:** Evaluar sistemáticamente la evidencia científica disponible de estudios observacionales que investiga la relación entre la exposición a agroquímicos disruptores endócrinos y la diabetes mellitus tipo 2 en humanos, con el fin de determinar la solidez, consistencia y posibles patrones de asociación. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de estudios observacionales, cuyo reporte se estructuró conforme a las directrices PRISMA 2020. Se incluyeron investigaciones prospectivas y de casos y controles que evaluaron biomarcadores de exposición a agroquímicos. El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta ROBINS-I. **Resultados:** se identificaron 31 estudios (n = 58761 participantes, 11745 casos incidentes de DMT2) Predominaron los compuestos organoclorados (*DDT, HCB, p, p'-DDE*) cuantificados en suero y plasma. El 74.2% presentó un riesgo de sesgo moderado, el 22.6% grave y el 3.2% bajo. Las medidas de asociación mostraron un incremento persistente del riesgo de DMT2, abarcando un RR = 1.31 (IC 95%: 1.20 – 1.43) hasta un OR = 5.10. Destacan reacciones dinámicas dosis-respuesta no monotónicas, efectos de sinergia en mezclas químicas (OR = 2.92) y evidencia de causalidad unidireccional respaldada por aleatorización mendeliana. **Conclusión:** La exposición a agroquímicos organoclorados se asocia de forma consistente con un mayor riesgo de DMT2. La variabilidad responde a las diferencias en las matrices biológicas, el ajuste de confusores lipidémicos y la heterogeneidad de las métricas epidemiológicas, resaltando la necesidad de estandarizar criterios en futuras síntesis meta-analíticas.

Palabras clave: agroquímicos, disruptor endócrino, incidencia, diabetes mellitus tipo 2, revisión sistemática.

ABSTRACT

Introduction: Modern agrochemicals with endocrine-disrupting potential represent an environmental risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **General objective:** To systematically evaluate available scientific evidence from observational studies investigating the relationship between exposure to endocrine-disrupting agrochemicals and T2DM in humans, in order to determine the strength, consistency, and potential patterns of association. **Methods:** A systematic review of observational studies was conducted, with the report structured according to the PRISMA 2020 guidelines. Prospective studies and case-control studies that evaluated biomarkers of exposure to agrochemicals were included. Risk of bias was assessed using the ROBINS-I tool. **Results:** Thirty-one studies were identified (*n* = 58,761 participants; 11,745 incident T2DM cases). Organochlorine compounds (*DDT*, *HCB*, *p,p'-DDE*), quantified in serum and plasma, predominated. Regarding risk of bias, 74.2% of studies were rated as moderate, 22.6% as serious, and 3.2% as low. Measures of association showed a persistent increase in T2DM risk, ranging from a relative risk (RR) of 1.31 (95% CI: 1.20–1.43) to an odds ratio (OR) of 5.10. Notable findings included non-monotonic dose-response relationships, synergistic effects in chemical mixtures (OR = 2.92), and evidence of unidirectional causality supported by Mendelian randomization. **Conclusion:** Exposure to organochlorine agrochemicals is consistently associated with an increased risk of T2DM. Variability in findings stems from differences in biological matrices, adjustments for lipid-related confounders, and heterogeneous epidemiological metrics, highlighting the need to standardize criteria for future meta-analyses.

Keywords: agrochemicals, endocrine disruptor, incidence, type 2 diabetes mellitus, systematic review.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas no transmisibles, desde ahora abreviadas con el término ENT, son uno de los desafíos con mayor grado de complejidad dentro de la salud pública mundial del siglo XXI, representando; aproximadamente, el 70% de la mortalidad mundial que, a su vez, genera un aumento en la carga socioeconómica de los sistemas de salud (GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators, 2024). En la región de las Américas existe un patrón epidemiológico marcado en enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, trastornos respiratorios crónicos y neoplasias, las cuales, afectan desproporcionadamente a poblaciones en situaciones de vulnerabilidad (PAHO, 2023).

Por lo general, el paradigma utilizado para la prevención de ENT se centra en la modificación de factores de riesgo comportamentales como una alimentación inadecuada, sedentarismo, tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol (WHO, 2023). Este enfoque no explica completamente la variabilidad en la incidencia de enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2, desde ahora abreviada como DMT2, la cual, muestra un ascenso en la prevalencia de dicha enfermedad (Zimmet, et al., 2022). Las limitaciones en el entendimiento de las ENT han impulsado investigaciones hacia factores medioambientales, entre los cuales, la exposición a contaminantes químicos con propiedades de disruptores endócrinos, desde ahora DE, ocupan un lugar central en el marco de la exposoma metabólico (Vermeulen, et al., 2020).

Dentro de la categoría de exposiciones medioambientales, los agroquímicos representan un problema debido a su uso generalizado en la agricultura moderna. El desarrollo y expansión de estas sustancias químicas, acelerado desde la segunda mitad del siglo XX, provoca una exposición poblacional crónica que puede variar su nivel, siendo a través de la cadena alimentaria o el consumo de agua las formas más comunes de exposición (Sabaewal et al., 2018). Las clases químicas con mayor relevancia, en aspectos epidemiológicos, son: pesticidas

organoclorados persistentes, organoclorados, carbamatos y herbicidas de amplio espectro (Kim et al., 2021). Las investigaciones sobre estas sustancias químicas aumentaron a raíz de identificarse propiedades disruptoras que actúan en múltiples ejes hormonales importantes en la homeostasis metabólica (Katsikantami et al., 2020).

Las asociaciones biológicas entre los agroquímicos y las alteraciones metabólicas cuentan con evidencia sólida y creciente, sin embargo, varios de los estudios cuentan con metodologías in vitro y en modelos animales. La evidencia científica indica que los mecanismos de acción entre las sustancias presentes en agroquímicos y las alteraciones metabólicas pueden suceder a través de:

- Alteración en la función mitocondrial lo que promueve el estrés oxidativo en las células beta-pancreáticas (Park et al., 2023);
- Interferencia en la vía de señalización del receptor de la insulina en los hepatocitos y miocitos provocada por la activación de quinasas de estrés, específicamente como JNK e IKKβ (Li et., 2022);
- Alteraciones en la adipogénesis y función del tejido adiposo provocada por la activación de receptores nucleares PPARγ y glucocorticoides (Yang et al., 2023);
- Inducción de disbiosis intestinal que afecta la producción de ácidos grasos de cadena corta, produciendo una inflamación de bajo nivel (Fang et al., 2023).

Cabe mencionar que un estudio epigenómico identificó patrones de metilación del ADN que afectan a genes reguladores del metabolismo glucosídico después de una exposición a agroquímicos. Esta asociación indicaría un posible mecanismo de memoria metabólica transgeneracional (Marczylo et al., 2023).

A nivel epidemiológico, la evidencia científica disponible de estudios en humanos aumenta, no obstante, con resultados inconsistentes. En algunos casos, los estudios indican

asociaciones positivas y significativas entre los niveles séricos de metabolito del *DDT* y el riesgo a DMT2, sin embargo, en otros estudios dichas asociaciones no se encuentran para los mismos compuestos. La heterogeneidad de los resultados puede producirse debido a la variabilidad de los métodos para las evaluaciones de exposición, las diferencias en la caracterización de los resultados, la variabilidad en el control de factores de confusión y diferencias poblacionales en polimorfismos genéticos lo que afectaría la metabolización de los xenobióticos (Rojas et al., 2024).

Las limitantes más importantes en el estudio de los agroquímicos como DE radica en que la mayoría de los estudios disponibles se basan en pesticidas organoclorados persistentes, no considerando compuestos de vida media más corta o de uso extensivo como neonicotinoides y los piretroides sintéticos (Wang, et al., 2023). Son pocos los estudios que consideran el efecto de mezclas químicas, a pesar de que la exposición real sucede con múltiples compuestos al mismo tiempo, lo cual, generaría efectos aditivos o sinérgicos (Bopp et al., 2022). Por último, existen importantes diferencias geográficas en las investigaciones, resultando en una escasa participación de poblaciones de países con ingresos bajos y medios donde la exposición ambiental a dichos químicos puede ser mayor (Naidoo et al., 2023).

Todas las limitaciones en el conocimiento científico alrededor de los agroquímicos y las alteraciones metabólicas generan la necesidad de tener una síntesis rigurosa y actualizada. Existen metaanálisis previos sobre agroquímicos y diabetes, como los estudios de Evangelou et al., 2016 y Song et al., 2016, sin embargo, presentan limitaciones como no incluir literatura reciente, no aplicar herramientas modernas de evaluación de riesgo de sesgo y la falta de exploración de la heterogeneidad de los estudios, por lo que la contribución original de esta tesis es de relevancia en el conocimiento científico.

JUSTIFICACIÓN

Esta investigación contribuye a expandir la comprensión integral de la etiología relacionada a la DMT2. En algunos aspectos, las ciencias alrededor de la nutrición trabajan a partir de componentes intrínsecos focalizados en los alimentos, sin embargo, las recientes asociaciones entre los contaminantes químicos, en la cadena alimentaria, obliga a considerar y ampliar los enfoques tradicionales para considerar también los componentes extrínsecos con potencial patogénico (Sabarwal et al., 2018).

En esta revisión sistemática, se amplía el marco causal de la DMT2. Se integra la exposición ambiental a agroquímicos como un posible factor etiológico adicional en la naturaleza multifactorial de la diabetes, proporcionando, de esta manera, una base científica para que los profesionales de la nutrición, así como ciencias en salud, comprendan y comuniquen este riesgo a sus pacientes y comunidades.

Los resultados pueden informar recomendaciones dietéticas más específicas, que consideren tanto la composición nutricional de los alimentos y su posible carga de contaminantes químicos. Estos resultados son importantes para el asesoramiento a poblaciones con alta exposición ocupacional o ambiental, como agricultores, y para el debate sobre las ventajas y desventajas de diferentes sistemas de producción agrícola.

Establece a la nutrición como una disciplina que debe considerar necesariamente la toxicología ambiental, la epidemiología y las políticas agrícolas para abordar de manera holística la prevención de las enfermedades metabólicas. Este nuevo foco nutricional permite la evolución hacia enfoques más sistémicos y transdisciplinarios en la investigación en salud.

El costo económico asociado a la DMT2 y a las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT) constituye un desafío prioritario para los sistemas de salud a nivel mundial. Según la Federación Internacional de Diabetes (2021), el gasto sanitario mundial en diabetes fue de 966

billones de dólares en 2021, representando, aproximadamente, el 9% del gasto total en salud de la población adulta. La identificación y cuantificación de factores de riesgo prevenibles o manejables, como la exposición a agroquímicos con potencial de ser disruptores endocrinos, adquiere la etiqueta de variable económica crucial para el cálculo de inversión en salud.

La prevención primaria, basada en la reducción de exposiciones ambientales, evita no solo los costos directos en el tratamiento de la DMT2, así como sus comorbilidades relacionadas, sino también los costos indirectos como la pérdida de productividad laboral, discapacidad y mortalidad prematura. Un estudio de evaluación económica propuso que reducir la exposición a contaminantes ambientales podrían generar ahorros significativos en los sistemas de salud, especialmente en zonas geográficas con varios casos de enfermedad y elevada posibilidad de exposición (Trasande et al., 2016).

Esta investigación contribuirá en la toma de decisiones de inversión en alternativas agrícolas más seguras y sostenibles. El cambio hacia prácticas agrícolas más sostenibles que reduzcan la dependencia de agroquímicos de alto riesgo requiere de evidencia sólida para justificar los costos iniciales de transición y desarrollo mecanismos de financiamiento. Los hallazgos podrían apoyar al desarrollo de una agricultura de precisión, manejando de eficiente la relación entre la prevención de plagas con los resultados agrícolas (Willer et al., 2023).

Considerando una perspectiva económica sobre la salud ambiental, la cuantificación del riesgo asociado a exposición a agroquímicos permitiría efectuar mejores análisis costo-beneficio. Esta síntesis de evidencia epidemiológica proporcionará información relevante que se incorporaría en los costos de salud en las evaluaciones económicas de políticas agrícolas y ambientales.

Bajo una visión política, esta investigación se basa en la necesidad urgente de tomar decisiones regulatorias y políticas en salud pública utilizando evidencia científica sólida,

actualizada y sintetizada. Los hallazgos de este estudio proporcionarán evidencia que pueden utilizar los organismos regulatorios nacionales e internacionales. Los agentes gubernamentales de control necesitan evidencia epidemiológica confiable sobre efectos crónicos a la exposición de agroquímicos para establecer límites máximos de residuos en alimentos, restringir o prohibir sustancias de alto riesgo, y, a su vez, promover alternativas más inocuas. La falta de información actualizada y problemas metodológicas en investigaciones científica se ha identificado como una limitante para la toma de decisiones regulatorias (Martinez et al., 2022).

Esta investigación contribuirá al desarrollo e implementación de políticas intersectoriales alineadas con el enfoque ampliado sobre salud. La regulación de los agroquímicos es un ejemplo sobre cómo evitar y controlar la exposición requiere de la coordinación entre ministerios de salud, agricultura, ambiente y trabajo. Los resultados científicos, sintetizados, facilitará el diálogo interministerial y la elaboración de políticas públicas coherentes que ayuden a la productividad agrícola, la protección ambiental y la prevención de enfermedades crónicas al mismo tiempo (One Health Commission, 2023).

Los resultados permitirán el desarrollo de estrategias de prevención de ENT nuevas, dejando el enfoque tradicional en estilos de vida individuales. Se podrá desarrollar guías y programas nacionales para la prevención de DMT2 que incorporen recomendaciones sobre reducción de exposición a agroquímicos, especialmente para poblaciones vulnerables como agricultores, en comunidades rurales y zonas con alta dependencia de alimentos locales (Naidoo et al., 2023).

MARCO TEÓRICO

Epidemiología de la Diabetes Tipo 2

La Diabetes Mellitus Tipo 2, conocida también como DMT2, es uno de los problemas de salud pública más importantes en todo el mundo en la actualidad, esto se debe a su magnitud y crecimiento a lo largo de los años, categorizándose incluso como una pandemia. Según la Federación Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, 2021), 537 millones de adultos de entre 20 y 79 años, aproximadamente, tenían un diagnóstico de diabetes en 2021, sin embargo, se proyecta que esta cifra se incrementaría a 643 millones de casos para 2030 y a 783 millones hasta el 2045. Se debe tomar en cuenta que la diabetes mellitus no solo representa un problema en los registros de morbimortalidad, generalmente asociada a complicaciones cardiovasculares, renales, oftalmológicas y neurológicas (GBD 2021 Diabetes Collaborators, 2023), sino que también genera una carga económica importante en su tratamiento para los sistemas de salud, en el que se estima que se invierte 966 billones de dólares estadounidenses (International Diabetes Federation, 2021).

Tomando los criterios fisiopatológicos clásicos de la DMT2, esta se define como un trastorno metabólico, de evolución crónica, que se caracteriza por hiperglucemias como resultado de una combinación entre una resistencia a la acción de la insulina en tejidos periféricos y la incapacidad gradual de las células beta del páncreas para responder a esta resistencia con una secreción adecuada y proporcional de insulina (American Diabetes Association, 2022). La alteración en el funcionamiento normal de la insulina provoca una alteración en el metabolismo de los macronutrientes, es decir, de carbohidratos, grasas y proteínas. Se toma como referencia estándar a los criterios diagnósticos establecidos por organismos como la American Diabetes Association (2022) y la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2019) los cuales establecen valores de hemoglobina glicada en ≥ 6.5%, glucosa

plasmática en ayunas, evaluación de glucosa preprandial de ≥126 mg/dL o la glucemia medida después de dos horas de una sobrecarga oral de glucosa, glucosa postprandial, de ≥200 mg/dL como criterios para determinar diabetes mellitus.

La etiología que normalmente se utilizan para establecer la DMT2 se atribuye a un conjunto de factores genéticos, así como a factores de riesgo conductuales que podrían ser modificables, destacando la obesidad, el sedentarismo y mantener una dieta poco saludable y rica en calorías, grasas saturadas y azúcares refinados (Zimmet et al., 2022). Sin embargo, el aumento en la prevalencia, especialmente en zonas donde se han implementado campañas de prevención cuyo objetivo era modificar el estilo de vida poco saludable, sugiere la influencia de nuevos factores determinantes que no han sido completamente identificados o que han sido subestimados. Estas limitaciones en el modelo de prevención tradicional indicarían una necesidad urgente de investigar nuevos factores de riesgo que incluyan componentes ambientales, los cuales, podrían estar contribuyendo de manera importante en el desarrollo de esta enfermedad. El comprender mejor a una enfermedad multifactorial, como la diabetes, es indispensable para establecer un camino claro en su tratamiento. Estudiar la patogénesis de la diabetes mellitus, aumentando nuevos factores de riesgo, en este caso agroquímicos disruptores endócrinos, permitirá al personal de salud establecer pautas de tratamiento más efectivas.

Prevalencia, Incidencia y Tendencias

Se considera a la DMT2 como una pandemia global debido a su alta tasa de crecimiento en todo el mundo, por lo tanto, expertos en salud ya la categorizan como un problema prioritario que resolver en el siglo XXI. La prevalencia de la DMT2, entendiendo que se trata de una medición proporcional entre la número de individuos que viven con la enfermedad en un momento específico, se ha incrementado. En el 2021 se estimó que la prevalencia mundial, tanto de diabetes mellitus de tipo 1 y 2, fue de 537 millones de personas, representando el 9.8%

de la población global (International Diabetes Federation, 2021). Al momento de comparar la información disponible con diferentes zonas geográficas se encontró que la diabetes mellitus indica una distribución desigual, mostrando que las regiones del Pacífico Occidental y el Sudeste Asiático tienen una prevalencia superior. Sin embargo, al analizar las tasas de América Latina y el Caribe se encontró un crecimiento acelerado que justificaría por qué estas regiones superan el promedio mundial (Barceló et al., 2022).

Utilizando la información disponible se generan proyecciones las cuales indicarían que para 2045 más de 783 millones de personas tendrían diabetes, siendo un incremento del 46% en relación a los casos de 2021, determinándose de esta forma como una cifra alarmante (International Diabetes Federation, 2021).

En el caso de analizar la incidencia, es decir, el número de nuevos casos diagnosticados en un momento específico, también se encontró una curva ascendente a nivel mundial. Los hallazgos del estudio Global Burden of Disease indican que la tasa de incidencia, considerando la edad, aumentó entre 1990 y 2021, estableciendo a los factores de riesgo dietéticos como los principales causantes de estos resultados (GBD 2021 Diabetes Collaborators, 2023). El incremento en la incidencia, según expertos en salud, indica que los factores de riesgo, tradicionales como emergentes, afectan a la población con fuerza debido a su falta de conocimiento y control, lo que impulsaría al incremento de las enfermedades crónicas no trasnmisibles. El aumento de la prevalencia y de la incidencia contribuiría en las métricas de mortalidad prematura y de discapacidad obtenida.

Para el año 2021, y tomando en cuenta los hallazgos del estudio GBD 2021, la diabetes fue responsable directa de 1.5 millones de muertes y, actuando como un factor causal e interviniente, de 6.7 millones de fallecimientos indirectos (GBD 2021 Diabetes Collaborators, 2023). Tomando en consideración la medición de años de vida ajustado por discapacidad, la

diabetes obtiene un valor de 76.2 millones de DALYs en todo el mundo, lo que se interpreta como un resultado de alta mortalidad prematura a causa de complicaciones típicas de la diabetes, como la neuropatía, la retinopatía y la enfermedad renal crónica (GBD 2021 Diabetes Collaborators, 2023).

Un aspecto de gran importancia es considerar que todas las cifras e indicadores de diabetes son más severos en países de ingresos bajos y medios, especialmente en poblaciones con ingresos socioeconómicos limitados (Zimmet et al., 2022). El análisis epidemiológico de las tendencias cuantifica el impacto y magnitud del problema que representa la diabetes actualmente, por lo que es necesario desarrollar estrategias de prevención, mayor investigación en los factores de riesgo e iniciar con proyectos integrales en salud que permitan controlar, y en futuro reducir, los casos de diabetes.

Definición, Clasificación y Criterios Diagnósticos Actualizados

Según la Asociación Americana de Diabetes, desde ahora ADA, una parte fundamental para el control epidemiológico, investigación clínica y la estandarización de los estudios científicos es definir de manera específica a la diabetes mellitus, abreviada como DM. La ADA define a la DM con un conjunto o grupo de enfermedades de origen metabólico que se caracterizan por hiperglucemia provocadas por desperfectos en la secreción normal de insulina, en la acción de la insulina sobre la homeostasis metabólica o ambas situaciones al mismo tiempo (American Diabetes Association, 2022, p. S17). La constante presencia de hiperglucemia, establecida como una condición crónica, se asociaría con daños sistémicos a largo plazo y disfunción e insuficiencia en órganos, especialmente en ojos, riñones, nervios, corazón y en vasos sanguíneos (WHO, 2019).

Se debe tomar en cuenta la existencia de diferentes tipos de diabetes, siendo la más común la DMT2. Este tipo de diabetes representa, aproximadamente, el 90% a 95% de todos

los casos, caracterizándose por una respuesta combinada entre resistencia a la insulina y una deficiencia en la secreción de insulina (American Diabetes Association, 2022). Otros tipos de diabetes incluyen de etiología autoinmune, Diabetes Mellitus Tipo 1, durante la etapa de gestación, diabetes gestacional, y otras formas específicas de diabetes debido a defectos genéticos o enfermedades del páncreas inducidas por fármacos. En este caso, la correcta identificación del origen de la diabetes es esencial para la investigación etiológica de la misma, ya que los factores de riesgo, así como sus mecanismos patológicos, difieren entre tipo y tipo. A continuación, se presenta un cuadro resumen sobre los criterios utilizados para el diagnóstico de DMT2.

Tabla 1

Criterios para diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2

Estudio	**Descripción**
Hemoglobina glicada (HbA1c)	• Criterio para un valor diagnóstico de ≥6.5% (48mmol/mol) • El estudio se utiliza que controlar el promedio de glucosa entre 2 a 3 meses. • No requiere estar en ayuno.
Glucosa plasmática en ayuno (GPA)	• Criterio para un valor diagnóstico de ≥126 mg/dL (7 mmol/L) • El estudio debe realizarse en ayuno, sin ninguna ingesta calórica durante 8 horas.
Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)	• Después de 2 horas un resultado de PTOG de 75 g ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
Glucemia plasmática al azar (GPAz)	• Criterio para un valor diagnóstico de GPAz ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L) • Paciente con síntomas comunes de hiperglucemia: poliuria, polidipsia, pérdida de peso involuntario.

Nota. Se toman valores de referencia que deben complementarse con más estudios y criterios clínicos individualizados del paciente. American Diabetes Association. (2022). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care, 45(Supplement_1), S17–S38. https://doi.org/10.2337/dc22-S002 &World Health Organization. (2019). Classification of diabetes mellitus. https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182

Es importante considerar la recomendación de ADA, la cual especifica que en ausencia de hiperglucemia sintomática se necesita una segunda prueba para establecer un diagnóstico eficaz (American Diabetes Association, 2022).

En el caso de la investigación científica, se puede generar un problema en la heterogeneidad de la literatura. En algunos casos, la variabilidad de los criterios, algunos casos indicadores se utilizan únicamente en fichas médicas y otros para obtener una medición antidiabética, pueden limitar la comparación de la bibliografía. El establecer nuevos criterios, así como indagar en nuevos factores de riesgos asociados al desarrollo de diabetes es un reto que los investigadores deben controlar y ajustar.

Resistencia a la Insulina a la Disfunción de la Célula Beta

Como se mencionó anteriormente, la conceptualización clásica para la DMT2 se centra en dos componentes base, el primero, resistencia a la acción de la insulina en órganos periféricos y, la segunda, por una falta de secreción de insulina, la cual, indicaría una alteración en el funcionamiento de las células beta del páncreas (DeFronzo, 2009). De esta manera se explicaría el cambio de una normo glucemia a una hiperglucemia, teniendo una evolución progresiva o crónica.

La resistencia a la insulina, definida desde la década de los setenta, se trata de una respuesta biológica disminuida a la acción biológica de la insulina, la cual, puede correlacionarse con su concentración. La disminución en la captación de la glucosa, por parte de las células, provocaría el estado hiperglucemia (Kahn, 1978). A manera de resumen y utilizando un concepto sencillo y básico de fisiología, la insulina, que se secreta en las células beta del páncreas, se une a su receptor correspondiente en la superficie de las células del músculo esquelético, tejido adiposo e hígado. La unión de la insulina con su receptor produce señales intracelulares que terminan en la traslocación del trasportador de glucosa GLUT4 hacia la membrana celular, permitiendo finalmente, el ingreso de la glucosa a la célula.

Cuando se produce una resistencia a la insulina se compromete la vía de señalización en varios niveles, estas modificaciones producen que la captación de glucosa sea deficiente en el músculo esquelético, el tejido adiposo e hígado. Se puede tomar como un inductor a la resistencia a la insulina a la obesidad, específicamente a la grasa visceral, la cual libera ácidos grasos libres y adipocinas proinflamatorias que interfieren con la vía de señalización de la insulina (Kahn et al., 2019).

Una respuesta fisiológica hacia la resistencia a la insulina es la hiperinsulinemia compensatoria, la cual, consiste en el aumento de la secreción de insulina por la células beta del páncreas para compensar la resistencia y mantener la normo glucemia. Se debe tomar en cuenta que esta capacidad compensatoria se agota con el tiempo, llevando en el futuro a la disfunción y deficiencia de insulina, especialmente en personas que tienen susceptibilidad genética (Weir & Bonner-Weir, 2020).

La alteración en las células beta del páncreas no solo provoca una disminución en la respuesta hacia la glucosa, sino que se genera una pérdida progresiva de células beta, principalmente por apoptosis, amiloidosis y estrés del retículo endoplasmático (Eizirik et al.,

2020). El estado crónico de hiperglucemias tiene la capacidad de producir glucotoxicidad y lipotoxicidad, iniciando un ciclo de afectación y deterioro para el paciente (Poitout & Robertson, 2008).

La conceptualización clásica de la DMT2 deja en claro las consecuencias de cuando la secreción de la insulina se vuelve incapaz de superar el grado de resistencia a la misma y, de igual manera, la investigación científica actual reconoce el rol de los defectos en la secreción de las incretinas, un aumento en la reabsorción renal de glucosa y las alteraciones en la señalización cerebral del apetito, así como el metabolismo para la generación de los diagnósticos (DeFronzo, 2009).

Entender la fisiopatología es necesario para evaluar los nuevos factores de riesgo, como los disruptores endócrinos, establecer los niveles y puntos en donde pueden interferir en el equilibrio metabólico y como estos podrían acelerar las disfunción en las células beta del páncreas, así como producir una resistencia a la insulina.

Paradigma de los Determinantes Ambientales

El modelo clásico que explica la fisiopatología de la resistencia a la insulina, así como la disminución en la secreción de las células beta del páncreas, permitió establecer los factores de riesgo y etiología actual, algunos ejemplos como la obesidad, mala alimentación y sedentarismo, sin embargo, esta presenta limitaciones importantes que se reflejarían con los resultados de las investigaciones epidemiológicas, las cuales dictaminó el estado de pandemia.

La búsqueda de causas adyacente poco estudiadas para el desarrollo de DMT2 por los investigadores se incrementó al notar que la prevalencia e incidencia de dicha enfermedad aumentó en zonas que recibieron una intervención en el estilo de vida, por lo que se indicaría que existen variables intervinientes adicionales que se pasaron por alto (Zimmet et al., 2022). El concepto de los factores intervienes impulsa cambios en el paradigma de los estudios

epidemiológicos, direccionando mayor atención e importancias a los determinantes ambientales que tienen el potencial suficiente para causar la patología. A partir de este cambio de paradigma, se toma la etiología clásica y se suma el factor genético, el comportamiento individual y la exposición a agentes químicos como potenciales causantes para los trastornos metabólicos (Heindel et al., 2017).

Una visión holística para el manejo de la DMT2 que integra nuevas dimensiones, como las ambientales, permite una visión que no solo responsabiliza al individuo para la enfermedad, sino que genera un contexto más amplio que integre a contaminantes como el aire, el agua, el suelo, la cadena alimentaria u otras formas de exposición.

Necesidad de un Enfoque Diferente en los Factores de Riesgo

Para el desarrollo de estrategias de prevención, independientemente del país de origen, se utiliza la conceptualización clásica de la etiología de la DMT2, concentrando las metas, actividades y planes con los factores de riesgo históricos que actúan en el estilo de vida personal de los individuos, utilizando como base la solución a problemas conductuales. El avance en el tratamiento y enfoque de intervención categoriza a esta forma de actuar como un modelo que culpabiliza al paciente, otorgándole responsabilidad primaria para el desarrollo de esta patología (Drewnowski, 2009). En este punto, es importante reconocer que la promoción de dietas saludables y el aumento en la actividad física de las personas mostró un éxito limitado. Se considera este grado de eficacia en estas intervenciones debido a que no se ha podido revertir la trayectoria y creciente incidencia de la DMT2 como una pandemia global (Hill et al., 2013).

Las limitaciones estructurales en las planificaciones de acciones de prevención, control o intervención de la patología hacen pensar que el modelo no tiene una convergencia entre la eficacia y la efectividad. La primera limitación estructural que suele pasar desapercibida al momento de desarrollar planes de intervención para DMT2 es no considerar los determinantes

económicos, sociales y ambientales. Estos factores tienen la capacidad e influencia para determinar la elección conductual de las personas. Dentro de estos factores se considera a la pobreza, el acceso limitado a alimentos nutricionalmente correctos, así como accesibles, la inseguridad en espacios públicos en donde realizar actividad física e incluso el tiempo de una jornada laboral. Estos condicionantes tienen la capacidad de fomentar un ambiente obesogénico, lo que genera a su vez, un círculo de malos comportamientos que impediría la adopción de conductas saludables, descartando por completo una responsabilidad unidireccional (Swinburn et al., 2011).

Otro de los factores, que en algunas circunstancias no se toman en cuenta, es la heterogeneidad en la susceptibilidad individual para el desarrollo de DMT2, es decir, la existencia de factores de riesgo tradicionales como la obesidad o la inactividad física solo forman parte de un subconjunto que por sí mismas no condicionan el desarrollo de la patología. En algunos casos incluso se pasar por alto interacciones entre factores de riesgo genéticos y la exposición medioambiental, dificultando la posibilidad de determinar una etiología real del posterior desarrollo de la enfermedad (McCarthy, 2010).

Los estudios epidemiológicos no encuentran explicaciones claras sobre la incidencia de DMT2, especialmente por las disparidades geográficas y temporales. El constante y acelerado crecimiento de la DMT2 no puede atribuirse únicamente a cambios epigenéticos en una población especifica o general, debido a que los datos en los patrones de distribución no están alineados con la prevalencia poblacional de obesidad en todas las regiones (Hu, 2011). Esta falta de claridad en los datos indicaría la ausencia al considerar variables intervinientes, como factores de riesgo ambientales emergentes, que actúan de forma sinérgica o independiente a los factores de riesgo tradicionales.

Como se ha mencionado varias veces anteriormente, es necesario adoptar un enfoque expansivo para controlar la prevalencia e incidencia de DMT2. Se debería modificar la perspectiva de salud individual, que utiliza factores de riesgo tradicionales, y aplicar estudios ambientales y sociales más profundos (McLeroy et al., 1988). Los programas de intervención deberían tomar acciones dirigidas a la modificación de los entornos físicos, como la reducción a contaminantes químicos presentes en alimentos, políticas públicas que regularicen las sustancias tóxicas, así como los sistemas económicos.

Exposoma y su Relevancia en las Enfermedades Crónicas

Las investigaciones epidemiológicas, buscando reducir los posibles sesos y limitaciones de los modelos etiológicos tradicionales, desarrollaron el concepto del exposoma, el cual surge como un nuevo paradigma por sí mismo para los estudios poblacionales modernos. Este concepto de exposoma actúa capturando la complejidad de las exposiciones ambientales de un individuo a lo largo de su vida. Se puede definir el concepto de exposoma como una medición acumulativa de todas las exposiciones ambientales, incluyendo en este apartado factores internos como externos, a la que una persona está expuesta en todos los ciclos de vida, desde la concepción hasta la muerte del individuo (Wild, 2005). El concepto de exposoma y genoma son complementarios, mientras la predisposición genética otorga la susceptibilidad a un organismo, las exposiciones ambientales son las que pueden activar estas expresiones génicas. En ese sentido, una persona que mantenga predisposición genética y que además tenga contacto con un exposoma, activaría el proceso patogénico que desencadenaría una enfermedad crónica, en este caso, DMT2.

Tabla 2

Conceptualización de exposomas

Dominios interrelacionados de exposoma	Conceptualización
Exposoma general externo	Se consideran e incluyen a los factores del entorno en una magnitud macro. Ejemplos de estos parámetros serían: contaminación de aire, agua, suelo, el clima, entorno construido, el estrés psicosocial y factores socioeconómicos.
Exposoma especifico externo	Toma en consideración un nivel de exposición más individual y personalizado. En este parámetro toma en consideración la dieta, la actividad física, consumo de tabaco y alcohol, productos de consumo y, de manera crítica, contaminantes químicos específicos en los que se consideran a los agroquímicos.
Exposoma interno	Toma en consideración procesos biológicos internos como consecuencia a exposiciones externas. Estos cambios pueden afectar al metabolismo, generar inflamación sistémica, generar estrés oxidativo, modificar la composición de la microbiota intestinal y alterar el perfil hormonal.

Elaborado por: Edison Jijón. Nota. Se presenta un resumen de en la conceptualización del término exposoma. Estos actúan de manera global y en conjunto, no se trata de categorías aisladas o individuales. Vermeulen, R., Schymanski, E. L., Barabási, A. L., & Miller, G. W. (2020). The exposome and health: Where chemistry meets biology. Science, 367(6476), 392–396. https://doi.org/10.1126/science.aay3164

El concepto de exposoma toma cada vez más relevancia al momento de generar un tratamiento integral, especialmente en enfermedades crónicas no transmisibles como la DMT2. Al considerar los exposomas, el personal de salud puede estudiar la multifactorialidad de las enfermedades desde un punto macro, ofreciendo soluciones integrales. Considerando esta visión, el personal de salud modifica las examinaciones químicas aisladas y empieza a generar análisis causales con múltiples estresores ambientales. Al momento de referirse a estresores

ambientales se podría generar análisis entre, por ejemplo, el tipo de alimentación y contaminantes ambientales, estableciendo interacciones suficientes para modificar expresiones génicas con la capacidad de perturbar la homeostasis metabólica (Rappaport & Smith, 2010).

Considerar de manera global el concepto de exposoma permite, al mismo tiempo, investigar una dimensión temporal y acumulativa de una exposición. Durante la recolección de información se podría establecer una exposición durante ventanas críticas en el desarrollo, como la vida intrauterina, primera infancia u otras etapas de susceptibilidad de la vida (Heindel et al., 2017). Se ha encontrado evidencia de que los químicos con capacidad de actuar como disruptores endócrinos acentúan sus efectos en interferir los sistemas hormonales durante fases vulnerables del crecimiento humano, en este contexto, se genera especial preocupación en niños de áreas rurales.

El concepto de exposoma dirige la atención hacia la carga total generada por el estrés químico en lugar de una exposición individual a un componente aislado. Se considera este enfoque acumulativo tomando en consideración de que los humanos están expuestos diariamente a mezclas de contaminantes en bajas dosis. En este sentido, determinar un método para cuantificar esa constante contaminación en humanos y evaluar sus efectos combinatorios en las vías biológicas que determinan la resistencia a la insulina y la pérdida de capacidad de secreción de las células beta del páncreas es prioritario (Bopp et al., 2022).

El concepto de exposoma permite al personal de salud adoptar una visión más realista y amplia sobre el tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles y, de esta manera, complementar y explicar todos los factores de riesgo atribuibles a una patología. El tener un manejo más amplio en la vida de los pacientes, abandonando una visión individual al comportamiento, permitirá a la investigación avanzar en los resultados entre los agroquímicos y la DMT2.

Disruptores Endocrinos: Definición, Clasificación y Vías de Exposición

Los investigadores y personal de salud propusieron el concepto de exposoma, como se mencionó con anterioridad, con el objetivo de ofrecer alternativas integrales para el tratamiento de la DMT2, en este punto es importante aclarar que la definición de exposoma también considera a los disruptores endócrinos, desde ahora DE. La Organización Mundial de la Salud define el término disruptor endócrino como una sustancia exógena o una mezcla de varias con capacidad de alterar la función normal del sistema endócrinos, afectando la salud del paciente o una población (WHO/UNEP, 2013, p. 1). Un aspecto importante que diferencia a las toxinas clásicas de los disruptores endócrinos es que estos últimos tienen la capacidad de ejercer efectos a dosis muy bajas por lo que no se tiene establecido una unidad de dosis-reacción. De igual forma, los DE tienen la capacidad de imitar, bloquear o interferir la síntesis, trasporte, metabolismo o acción de las hormonas naturales del organismo. Aunque se han identificado varias interferencias entre el funcionamiento normal de las hormonas con los DE, se establece varios indicativos de que sus acciones se acentúan en los estrógenos, andrógenos, hormonas tiroideas e insulina (Gore et al., 2015).

Tabla 3

Clasificación de los DE por su origen y uso

Disruptor endócrino	Características
Productos químicos industriales	Dentro de esta categoría se considera a: bifenilos policlorados (PCB), ftalatos plastificantes y bisfenol A
Agroquímicos	Dentro de esta categoría se considera a: insecticidas organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretroides y herbicidas
Productos farmacéuticos	Dentro de esta categoría se considera a los estrógenos sintéticos.
Metales pesados	Dentro de esta categoría se considera al cadmio, plomo y arsénico.

Elaborado por: Edison Jijón

Nota. Se presenta la clasificación más común que tienen los DE, sin embargo, también podría clasificarse según su mecanismo de acción principal (agonistas o antagonistas de receptores hormonales, disruptores de la síntesis o metabolismo hormonal, modificadores en los niveles de trasportadores hormonales. Mnif, W., Hassine, A. I. H., Bouaziz, A., Bartegi, A., Thomas, O., & Roig, B. (2011). Effect of endocrine disruptor pesticides: A review. International Journal of Environmental Research and Public Health, 8(6), 2265–2303. https://doi.org/10.3390/ijerph8062265 & Kavlock, R. J., Daston, G. P., DeRosa, C., Fenner-Crisp, P., Gray, L. E., Kaattari, S., Lucier, G., Luster, M., Mac, M. J., Maczka, C., Miller, R., Moore, J., Rolland, R., Scott, G., Sheehan, D. M., Sinks, T., & Tilson, H. A. (1996). Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: A report of the U.S. EPA-sponsored workshop. Environmental Health Perspectives, 104(Suppl 4), 715–740. https://doi.org/10.1289/ehp.96104s4715

Tabla 4

Vías de contaminación de los DE en los seres humanos

Vía de contaminación	Descripción
Vía oral	La contaminación oral sucede por residuos en la cadena alimentaria, lo cuales fueron tratados previamente con agroquímicos. Los residuos de agroquímicos también pueden contaminar por vía oral por el contacto de los alimentos con envases plásticos.
Vía inhalatoria	Exposición de aire contaminado con partículas que contienen DE. Generalmente sucede por agroquímicos aplicados por aspersión en un área geográfica.
Vía dérmica	Esta vía de contaminación ocurre durante el uso de productos químicos sin equipos de protección personal adecuados, así como el comportamiento del manipulador con el químico.

Elaborado por: Edison Jijón

Nota. Se presenta un cuadro resumen con los métodos o vías de contaminación más comunes para los DE. Aunque las vías de contaminación muestran mayor incidencia según la zona geográfica y nivel económico, la contaminación alimenticia es la más frecuente. Barr, D. B., Wang, R. Y., & Needham, L. L. (2005). Biologic monitoring of exposure to environmental chemicals throughout the life stages: Requirements and issues for consideration for the National Children's Study. Environmental Health Perspectives, 113(8), 1083–1091. https://doi.org/10.1289/ehp.7617 ; Heindel, J. J., Blumberg, B., Cave, M., Machtinger, R., Mantovani, A., Mendez, M. A., Nadal, A., Palanza, P., Panzica, G., Sargis, R., Vandenberg, L. N., & Vom Saal, F. (2017). Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. Reproductive Toxicology, 68, 3–33. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.10.001
& Rudel, R. A., Camann, D. E., Spengler, J. D., Korn, L. R., & Brody, J. G. (2003). Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. Environmental Science & Technology, 37(20), 4543–4553. https://doi.org/10.1021/es0264596

Tomando en consideración las vías de contaminación, en aspectos de salud pública, se toma mayor preocupación por la exposición ocupacional de trabajadores agrícolas, los cuales muestran niveles de contaminación más elevados en relación a la población general, quienes tienen niveles de exposición típicamente de bajo nivel y de manera crónica. Establecer y conocer la vía de contaminación predispone al método de intervención del personal de salud y, al mismo tiempo, contextualizar a los agroquímicos como una subclase de DE constituye un avance importante en la conceptualización de los factores de riesgo para la DMT2.

Agroquímicos como Fuente de Disruptores Endócrinos

Uso Global de Pesticidas y Herbicidas

Al igual que muchos desarrollos modernos, el uso y aplicación de los agrotóxicos se intensifica a partir del siglo XX, después de la Segunda Guerra Mundial. El descubrimiento de las propiedades insecticidas del diclorodifeniltricloroetano le concedió el premio Nobel a Paul Müller en 1948, marcando el inicio de la innovación química y su expansión global de estos compuestos (Turusov et al., 2002). Durante las décadas de los sesenta y setenta se genera una evolución con respecto al *DDT* y los compuestos organofosforados y carbamatos su usan como alternativas más eficaces, aunque, en ese momento de desarrollo ya se conocieron los primeros indicios de su toxicidad, teniendo una capacidad mayor de toxicidad aguda para los mamíferos (Costa, 2018). Posteriormente, se desarrollan los primeros piretroides sintéticos imitando a compuestos naturales presentes en las flores de crisantemos y, desde los noventa, se desarrollan los neonicotinoides, los cuales, cabe mencionar, actúan en el sistema nervioso central de los insectos, convirtiéndose en la clase de insecticida más utilizado en el mundo (Jeschke et al., 2011).

Al mismo tiempo, los herbicidas tuvieron su propio proceso de evolución. En la década de los cincuenta se desarrolla la atrazina, siendo un punto de partida para que en los setenta se desarrollase el glifosato. El desarrollo y los positivos resultados del desarrollo del glifosato lo posicionó como el herbicida más vendido del mundo, utilizándose en los sistemas agrícolas a gran escala (Jeschke et al., 2011).

La utilización de estas sustancias crece de manera exponencial cada año. Se estima que el uso de agroquímicos en la población mundial supera los 4 millones de toneladas por año, con un mercado de más de 84 millones de dólares (Sharma et al., 2020). Aunque se pensaría que su uso debería ser predominante en países desarrollados, las estadísticas mundiales indican que la agricultura a base de químicos es más notable en países de ingresos bajos y medios de

Latinoamérica, Asia y África (Food and Agriculture Organization of the United Nations [FAO], 2021).

El uso generalizado de los agroquímicos, en búsqueda de mejores resultados de producción, generó un ambiente de exposición constante. Los residuos de agroquímicos se han detectado en suelos, cuerpos de agua, en el aire y, de manera alarmante, en la cadena alimentaria. Estos hallazgos sugieren que el humano contemporáneo se encuentra en constate exposición a este tipo de compuestos químicos y, en el caso de los agricultores, se trataría de un riesgo ocupacional elevado (Kim et al., 2017).

Clasificación Química de los Principales Agroquímicos con Propiedades de Disrupción Endocrina

Los resultados de producción al utilizar agroquímicos para el cultivo permitió que las industrias que se encargan de desarrollarlos generen una producción masiva de los mismos, variando entre materia prima, combinación de compuesto y finalidades en el uso, sin embargo, para investigar este tipo de compuestos se generó una clasificación que agrupa a los químicos en familias que comparten características estructurales similares, así como sus mecanismos de acción y su comportamiento ambiental (Kim et al., 2017). La clasificación y agrupación de estos químicos permitió a los epidemiólogos generar y analizar evidencia generalizada de los agroquímicos con potencial de disrupción endócrina y, de igual manera, sus mecanismos fisiológicos (Mnif et al., 2011). Tomando en consideración lo que se mencionó con anterioridad, la clasificación de estos químicos sería: compuestos organoclorados persistentes, compuestos organofosforados y carbamatos, piretroides y neonicotinoides y herbicidas de amplio espectro.

Compuestos Organoclorados Persistentes (DDT, HCH)

Los compuestos organoclorados mantienen un estatus de prioritario en las investigaciones debido a su elevada persistencia, lipofilia y su capacidad de bioacumulación en la cadena trófica (Turusov et al., 2002). En esta familia de compuestos químicos se

encuentran principalmente los insecticida, que en el pasado se utilizaron de manera masiva, por ejemplo, el diclorodifeniltricloroetano (*DDT*), hexaclorociclohexano (HCH), hexaclorobenceno y varios ciclodienos (Turusov et al., 2002). Se mencionan estos compuestos debido a que aún se pueden encontrar trazas de ellos; a pesar de décadas desde su prohibición en el Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes, en el medio ambiente y en tejidos biológicos (Porta et al., 2008).

Los resultados de investigaciones indican que los compuestos organoclorados contaminan a los seres humanos, principalmente, a través de su dieta, especialmente en los alimentos de origen animal con alto grado de grasa (Arrebola et al., 2013). Estos compuestos químicos, una vez dentro del cuerpo humano, se almacenan en el tejido adiposo, donde pueden permanecer intactos durante años y, al mismo tiempo, generar una exposición química crónica (Arrebola et al., 2013). Tomando en cuenta la naturaleza del comportamiento de esta familia de químicos, se puede utilizar al tejido adiposo como un biomarcador de exposición histórica acumulativa (Porta et al., 2008).

Los mecanismos de acción que se proponen entre la asociación de los compuestos organoclorados y el posterior desarrollo de DMT2 se basa en que estos químicos actúan como agonistas de receptores nucleares en el metabolismo lipídico y glúcido, provocando estrés en el retículo endoplasmático en adipocitos y promocionando un estado proinflamatorio que contribuiría en la resistencia a la insulina (Tawar et al., 2022).

En una investigación realizada en Granada-España, que tomo a 386 adultos, mostró que las personas con mayor concentración de compuestos organoclorados en tejido adiposo tenían cuatro veces más riesgo de DMT2 en comparación con aquellas con niveles más bajos (Arrebola et al., 2013). Según los investigadores, el β-HCH, que es un isómero del HCH presente en la formula del insecticida Lindan, también mostraría una asociación positiva con

la prevalencia de la DMT2 (Arrebola et al., 2013). Por último, en un estudio realizado con mujeres mexicanas se estimó que el 40.5% de los casos de DTM2 podrían haberse prevenido si no se hubiesen expuesto a estos compuestos organoclorados (Llanos-Méndez et al., 2022).

Compuestos Organofosforados y Carbamatos

En los últimos años, los insecticidas organofosforados y carbamatos son los plaguicidas más utilizados en el mundo, debido, principalmente, a su menor persistencia ambiental en comparación con los compuestos organoclorados (Costa, 2018). Estos dos compuestos comparten características en sus mecanismos de acción primaria, la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa en el sistema nervioso, por lo que provocarían una acumulación del neurotransmisor acetilcolina (Costa, 2018). Durante mucho tiempo se consideraba este mecanismo, el de su neurotoxicidad aguda, como el principal agente actor, sin embargo, se ha demostrado que este puede actuar como disruptor endócrino y, de esta forma, alterar el funcionamiento normal de la glucosa (Mostafalou & Abdollahi, 2017).

Tomando como referencia la familia de los compuestos organofosforados y carbamatos, los químicos como el clorpirifós, el malatión, el diazinón y el paratión se han denominado como peligrosos por sus efectos metabólicos (Rahimi & Abdollahi, 2007). En estudios científicos se indica que la exposición a compuestos organofosforados induciría hiperglucemias por la estimulación de la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática, de igual manera, podría alterar la vía de señalización de la insulina en tejidos periféricos (Rahimi & Abdollahi, 2007). A nivel molecular, estos compuestos químicos pueden activar las quinasas de estrés como JNK e IKKβ que fosforilan el sustrato del receptor de insulina (IRS-1) en residuos de serina, lo que inhibiría su función y conduciría a un estado de resistencia a la insulina (Mostafalou et al., 2012)

Dentro de los carbamatos, el mancozeb y el carbarilo, también muestran potencial de disrupción endócrina (Morales Ovalles et al., 2014). En el caso del mancozeb, existe una interferencia en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, lo que conduciría a una alteración de las hormonas tiroides y, en consecuencia, existiría problemas en la regulación del metabolismo basal y en la sensibilidad a la insulina (Morales Ovalles et al., 2014). Una de las diferencias más marcadas entre los organismos organoclorados y los organismos organofosforados es que estos últimos no son persistentes en el organismo, siendo necesario mediciones en sangre u orina para determinar una exposición reciente (Barr et al., 2005).

Piretroides y Neonicotinoides

Al igual que las piretrinas naturales, presentes en flores del crisantemo, los piretroides sintéticos se caracterizan por su alta eficiencia actuando como insecticidas (Shafer et al., 2005). Un factor que ha contribuido a generalizar su uso es su baja toxicidad aguda en mamíferos, por lo que favorece a las prácticas agrícolas e incluso, en algunos casos, a las aplicaciones domésticas (Shafer et al., 2005). Sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado que algunos piretroides tienen la capacidad de interferir con el funcionamiento normal del sistema endócrino (Ye et al., 2021). Esta capacidad de modificación se debería por interferencias en la modulación de receptores de estrógenos y andrógenos, así como la alteración de la función tiroidea (Ye et al., 2021). La evidencia científica alrededor de esta familia de compuestos químicos aún es limitada, sin embargo, algunos estudios indican asociaciones positivas entre residuos de metabolitos urinario de piretroides con marcadores de resistencia a la insulina (Ye et al., 2021).

Los neonicotinoides son insecticidas que se han introducido reciente en el mercado global de agroquímicos, siendo el imidacloprid, la clothianidina y el tiametoxam los productos más conocidos (Jeschke et al., 2011). Estos compuestos actúan como agonistas de los receptores nicotínicos de acetilcolina en los insectos, lo que disminuiría su efecto en animales

vertebrados (Jeschke et al., 2011). Sin embargo, recientes investigaciones indican que los neonicotinoides podrían acumularse en diferentes tejidos y provocar efectos negativos en la salud de mamíferos (Wang et al., 2023). En algunos estudios se relaciona la exposición a neonicotinoides con estrés oxidativo a nivel hepático, dislipidemias y alteraciones en el funcionamiento normal de la glucosa (Wang et al., 2023). En otro estudio se encontró una asociación positiva entre los niveles urinarios de metabolitos de neonicotinoides con la prevalencia de diabetes, dando positivo en diferentes marcadores de resistencia a la insulina (Wang et al., 2023). Aunque la investigación científica en este tipo de compuestos es limitada, por el momento, los esfuerzos por identificar más factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades con importancia en la salud pública abren el camino en la identificación de más disruptores endócrinos.

Herbicidas de Amplio Espectro (Glifosato, Atrazina)

Los herbicidas son el grupo de agroquímicos con mayor producción y uso en el mundo (Sharma et al., 2020). En este grupo de compuestos destacan dos debido a su relevancia y controversias sobre los efectos que producen en la salud, el glifosato y la atrazina.

El glifosato es el herbicida más utilizado en toda la historia de la agricultura, en especial desde la introducción de los cultivos genéticamente modificados que son resistentes a este compuesto (Myers et al., 2016). Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa, presente solo en plantas y microorganismos, lo que llevó, en un principio, a asumir que no generaría problemas en la salud de los humanos (Myers et al., 2016). Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que el glifosato puede provocar estrés oxidativo, disrupción endocrina y alteraciones metabólicas. Cabe recalcar que la mayoría de los estudios que respaldan esta afirmación se realizaron en modelos animales y celulares (Myers et al., 2016). Aunque la evidencia es aún limitada y metodológicamente heterogénea, algunos estudios demuestran una asociación entre la exposición ocupacional a

glifosato con un mayor riesgo de DM (Zhang et al., 2019). Por esta, y otras condiciones, se ha clasificado al glifosato; por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), como probable cancerígeno para humanos y potencial agente disruptor endocrino, por lo que continúa bajo investigación (IARC, 2015).

En el caso de la atrazina, se trata de un herbicida de la familia de las triazinas, el cual es ampliamente utilizado en el cultivo de maíz y caña de azúcar (Hayes et al., 2011). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición del fotosistema II en plantas, no obstante, tanto en animales como en humanos se ha evidenciado con capacidad de disrupción endocrina, especialmente sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gónada (Hayes et al., 2011). Algunos estudios experimentales han documentado que la atrazina podría inducir a la feminización en anfibios, alterar la función reproductiva normal en mamíferos y modificar la expresión de genes relacionados con el metabolismo energético (Hayes et al., 2011). En el caso de resultados científicos en humanos, es escasa y en algunos casos contradictoria, mostrando asociaciones positivas en poblaciones agrícolas y en otros casos sin relación significativa (Hoppin et al., 2012). Sin embargo, en relación a la diabetes, algunos estudios indican que la atrazina, al producir estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, podría alterar la sensibilidad a la insulina en varios receptores diana (Lim et al., 2009).

Vías de Exposición en Humanos: Ocupacional, Ambiental y Dietética

Desde el desarrollo de los primeros agroquímicos, el ser humano se ha visto expuesto, casi como un fenómeno universal y continuo, a estos compuestos en el entorno, no siendo diferente en las últimas décadas (Rivas et al., 2005). Cuando surgen los primeros estudios científicos entre la contaminación de agroquímicos y afecciones en la salud de los humanos, los epidemiólogos priorizan la estandarización y categorización de los mismos, creando tres grandes grupos para establecer vías de contaminación: ocupacional, ambiental y dietética.

Dentro de esta categorización, existen matices en términos de intensidad, duración y población afectada (Rivas et al., 2005).

Se considera a la exposición ocupacional como la vía de mayor frecuencia y más estudiada en poblaciones con una ocupación mayoritariamente agrícola, fumigadores y trabajadores de la industria química. Esta forma de contaminación se caracteriza por tener contactos repetidos y, en algunas ocasiones, con altas concentraciones de estos compuestos que pueden suceder durante su manipulación, mezcla, aplicación o durante el ingreso a áreas tratadas sin utilización del equipo de protección personal adecuado (Costa, 2018).

En estudios epidemiológicos muestran que los trabajadores agrícolas tienen niveles más elevados en biomarcadores, tanto a nivel sanguíneo como orina, en relación a la población general (Mostafalou & Abdollahi, 2017). Un estudio de casos y controles, realizado en España, mostró una asociación significativa entre la exposición ocupacional de padres a agroquímicos con el riesgo de producir malformaciones en el tracto urogenital en sus hijos, con una Odds ratio ajustada de 6.65 (IC 95%: 2.60-17.02; p=0.001) (Estors Sastre et al., 2015). Se ha identificado que la exposición ocupacional es frecuente para compuestos organofosforados, carbamatos y el glifosato, lo cual tiene sentido debido a que son los compuestos más utilizados en las prácticas agrícolas actuales (Kim et al., 2017).

La exposición ambiental, también conocida como exposición de fondo, afecta a toda la población, independientemente de su actividad laboral y diaria, produciéndose a través del contacto con aire, suelo y agua contaminados (Rivas et al., 2005). Los agroquímicos se dispersan desde las zonas de aplicación a través de las aspersiones, la volatilización y el arrastre por escorrentía, contaminando de esta manera zonas geográficas enteras y, al mismo tiempo, exponiendo a comunidades cercanas a estos compuestos agrícolas . La exposición ambiental es preocupante en el caso de los compuestos organoclorados persistentes, ya que permanecen

en el medio ambiente durante décadas y pueden trasportarse a largas distancias, acumulándose incluso en regiones donde nunca se utilizaron (Porta et al., 2008). Los estudios indican que las personas que viven en áreas rurales con alta actividad agrícola tienen niveles de exposición superior en comparación a poblaciones urbanas (Barr et al., 2005).

Por otro lado, la exposición dietética es para la población general la principal vía de contaminación de agroquímicos. Los residuos de pesticidas y herbicidas permanecen en frutas, verduras y cereales tratados durante el proceso de cultivo, así mismo pueden acumularse en los tejidos grasos de animales que se destinarán para el consumo humano, contaminando, de esta manera, la cadena alimentaria (Arrebola et al., 2013).

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), encontró varios productos alimenticios con residuos de pesticidas, sin embargo, estas cantidades están por debajo de los límites máximos establecidos (Rivas et al., 2005). En ese sentido, se debe considerar que el comportamiento de los agroquímicos aún tiene matices no descubiertos, siendo la falta de una dosis-reacción la más preocupante. Este aspecto obliga a los científicos generar mayor investigación con respecto a los químicos de uso agrícola, intentando establecer un límite que proteja a las personas de los disruptores endócrinos (Rivas et al., 2005).

Un aspecto de igual importancia al momento de identificar o establecer una contaminación con disruptores endócrinos es que no solo aparecen como residuos en alimentos, sino a través de una migración desde los materiales de envasado (Rivas et al., 2005). Los investigadores sugieren a la dieta como una vía de exposición continua a los disruptores endócrinos, por lo que es necesario tener reformas en la salud público alrededor de este tema.

Las tres vías de exposición no son excluyentes una de otra, actúan de manera simultánea y en conjunto, aportando a la carga corporal total de disruptores endocrinos a lo largo del ciclo de vida (Vermeulen et al., 2020). Determinar de manera precisa la carga de agrotóxicos para

generar una reacción es uno de los mayores desafíos metodológicos en la epidemiología ambiental contemporánea. Este aspecto se torna desafiante al considerar a los compuestos persistentes y liposolubles, como los organoclorados, ya que las mediciones en tejido adiposo o en suero refleja la exposición acumulativa de años y que no necesariamente genere síntomas inmediatos (Arrebola et al., 2013). En el caso de los compuestos no persistentes, como los organofosforados, piretroides y neonicotinoides, la medición de metabolitos en orina proporcionaría una estimación de una exposición reciente, pero no considera la variabilidad temporal ni la exposición crónica (Barr et al., 2005).

Mecanismos Fisiopatológicos de agroquímicos Disruptores Endócrinos en la inducción de la DMT2

Disrupción de la Homeostasis de la Célula Beta Pancreática y de la Secreción de Insulina

Las células beta pancreáticas; ubicadas en los islotes de Langerhans, se encargan de la síntesis, almacenamiento y liberación de insulina en el cuerpo, permitiendo la regulación de la glucosa sanguínea (Weir & Bonner-Weir, 2020). Estudios científicos indicarían que al estar expuesto a agroquímicos con propiedades de disruptores endocrinos, la función de estas células pueden interrumpirse, comprometiendo su capacidad para la secreción de insulina y, al mismo tiempo, ocasionar una disfunción generalizada en la captación de glucosa (Alonso-Magdalena et al., 2011). De manera específica, se ha identificado que pesticidas; tanto organoclorados y organofosforados, y herbicidas provocan un efecto tóxico sobre las células beta, lo que disminuye su capacidad secretora (Hectors et al., 2013).

A pesar de que existen diversos mecanismos de interacción, uno de los más estudiados, es la inducción de estrés del retículo endoplásmico (ER) y estrés oxidativo. Esta condición se acentúa más considerando que las células beta del páncreas son vulnerables al estrés oxidativo debido a sus bajos niveles de enzimas antioxidantes como: la catalasa o la superóxido dismutasa (Tiedge et al., 1997). La exposición a agrotóxicos organoclorados como el DDE

podría aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno en las células beta del páncreas, lo que activaría, a su vez, las vías de señalización de estrés desencadenado una apoptosis y una disminución de la masa de células beta (Tawar et al., 2022).

Los herbicidas, como el glifosato, también tienen la capacidad de provocar estrés oxidativo en las células pancreáticas, reduciendo la aptitud celular y alterando la secreción de insulina estimulada por glucosa (Martini et al., 2021). De manera adicional al estrés oxidativo, los agroquímicos DE tienen la capacidad de interferir directamente con los canales iónicos, así como en las vías de señalización relacionados para la secreción de insulina.

Considerando la fisiología de la secreción de insulina, la cual depende de un acoplamiento excitación-secreción específico; la entrada de glucosa a la célula beta genera un aumento en la relación ATP-ADP cerrando los canales de potasio sensibles a ATP, esto despolariza la membrana celular, abre los canales de calcio dependientes de voltaje y permite la entrada de calcio, lo que ocasiona la exocitosis de los gránulos de insulina (Rorsman & Ashcroft, 2018). Agroquímicos como el diazinón, muestra la capacidad para interferir con este acoplamiento, lo que provocaría la alteración de la homeostasis del calcio intracelular y, a su vez, disminuyendo la secreción de insulina (Slotkin et al., 2008).

La exposición prenatal, o durante la primera infancia, con disruptores endocrinos puede condicionar un desarrollo anormal de las células beta, provocando la predisposición a una menor masa de células beta y a una función secretora insuficiente durante etapas posteriores de la vida (Heindel et al., 2017). Algunos estudios científicos indican que la exposición gestacional al *DDT* o a la atrazina produce una reducción en la proliferación de células beta durante la descendencia, así como provocar una alteración en la expresión de genes relacionados en la diferenciación y función de estas células (Slotkin, 2011).

De igual manera, se ha evidenciado que algunos agroquímicos pueden actuar como agonistas o antagonistas del receptor de estrógenos en las células beta. El estrógeno ejerce factores protectores en la función de las células beta, por lo cual, compuestos como el DDE o el endosulfán pueden disminuir la disfunción de estas células, especialmente en mujeres posmenopáusicas (Nadal et al., 2009). En este sentido, los agentes disruptores endócrinos alteran la homeostasis de la célula beta pancreática y la secreción de insulina lo que condicionaría o aumentaría los factores de riesgo de las personas de padecer DMT2.

Inducción de Resistencia a la Insulina en Tejidos Periféricos (Hígado, Músculo, Tejido Adiposo)

El concepto de resistencia a la insulina puede resumirse como una capacidad disminuida de los tejidos periféricos, especialmente hígado, músculo esquelético y tejido adiposo, para responder a la acción de la insulina, ocasionando una captación deficiente de glucosa y en la alteración de la supresión de la producción hepática de glucosa (Petersen & Shulman, 2018). Como se ha mencionado en anteriores ocasiones, los agroquímicos DE se relacionan con la inducción y empeoramiento de la resistencia a la insulina a través de mecanismos fisiológicos que involucran inflamación, estrés oxidativo e interferencia con las vías de señalización de la insulina (Mostafalou & Abdollahi, 2017).

En el hígado, la resistencia a la insulina produce una incapacidad para suprimir la gluconeogénesis, lo que provoca una producción hepática excesiva de glucosa y a hiperglucemias en ayuno (Petersen & Shulman, 2018). Estudios experimentales indican que la exposición a compuestos organofosforados como: el malatión o el clorpirifós, induce estrés oxidativo en hepatocitos, activando quinasas de estrés como JNK (c-Jun N-terminal quinasa) e IKKβ (inhibidor de kappa B quinasa beta) (Mostafalou et al., 2012). Estas quinasas proinflamatorias fosforilan el sustrato del receptor de insulina (IRS-1 e IRS-2) en residuos de serina, y no tirosina, lo que inhibe la transducción de la señal de la insulina y provocaría la

resistencia a la insulina hepática (Mostafalou et al., 2012). El herbicida, glifosato, también tendría la capacidad para provocar resistencia a la insulina en hepatocitos a través de la activación de la vía mTOR (diana de rapamicina en mamíferos) y la acumulación de lípidos intracelulares (Martini et al., 2021).

En el músculo esquelético, responsable del 70-80% de la captación de glucosa estimulada por insulina en un estado posprandial, la resistencia a la insulina induciría a una reducción en la translocación del transportador de glucosa GLUT4 a la membrana celular (Petersen & Shulman, 2018). La exposición de agroquímicos organoclorados persistentes, se asocia con una reducción en la expresión de GLUT4 en los miocitos, así como con una disminución en la fosforilación de AKT (proteína quinasa B) (Tawar et al., 2022). Los piretroides también muestran efectos adversos en la sensibilidad a la insulina lo que provocaría una activación de vías inflamatorias que, a su vez, impedirían la captación normal de la glucosa (Ye et al., 2021).

Es importante recordar que el tejido adiposo es un órgano endocrino activo que secreta adipocinas (como leptina, adiponectina, resistina) que modulan la sensibilidad a la insulina en todo el organismo (Kahn et al., 2019). Los agrotóxicos organoclorados persistentes, debido a su naturaleza lipofílica, se acumulan en el tejido adiposo y pueden mantenerse durante años, produciendo efectos tóxicos crónicos en los adipocitos (Arrebola et al., 2013). Esta acumulación de compuestos DE en los adipocitos se asocia con una reducción en la secreción de adiponectina y en el aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la interleucina-6 (IL-6), que contribuyen a un estado de inflamación sistémica y al mismo tiempo, agravando la resistencia a la insulina en hígado y músculo (Tawar et al., 2022). La disfunción de las células beta y la resistencia a la insulina en tejidos periféricos no son procesos independientes, sino que se retroalimentan al mismo tiempo.

La resistencia a la insulina provoca una mayor demanda de secreción de insulina a las células beta, agravando su estrés y acelerando su disfunción.

Inducción de Disbiosis Intestinal y su Impacto en el Metabolismo

Una de las múltiples funciones de la microbiota intestinal es la regulación del metabolismo, la extracción de energía a partir de los alimentos, la producción de metabolitos bioactivos, la modulación de la inflamación sistémica y regular la sensibilidad a la insulina (Cani, 2018). Cuando existe una alteración en la composición y función de la microbiota, definida como disbiosis intestinal, se ha evidenciado que tiene la capacidad de actuar como un factor de riesgo contribuyente para el desarrollo de la DMT2 y otras enfermedades metabólicas (Qin et al., 2012). Recientemente se ha encontrado que algunos agroquímicos DE inducen una disbiosis intestinal, provocando de esta manera una nueva asociación fisiológica entre factores externos con la DMT2 (Fang et al., 2023; Yuan et al., 2019).

Se sigue investigando todos los mecanismos de alteración de la microbiota intestinal provocada por químicos DE, no obstante, hasta el momento la inhibición de la vía del shikimato se considera de principal interés. La alteración de esta vía afecta selectivamente a diferentes cepas bacterianas comensales, promoviendo el crecimiento de microorganismos patógenos, causando un desequilibrio en el ecosistema intestinal (Mesnage et al., 2021). En otro estudio se indica que los agroquímicos DE reducen la cantidad de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y, al mismo tiempo, aumentan la cantidad de *Enterobacteriaceae*; las cuales se asocian con diversos procesos inflamatorios (Mao et al., 2018).

Se ha encontrado que algunos insecticidas, especialmente los organoclorados y carbamatos, interactúan activamente con la microbiota intestinal. El mecanismo primario de esta interacción provoca la inhibición de acetilcolinesterasa en el sistema nervioso teniendo como efecto secundario el alterar la motilidad de intestino, así como la secreción de moco

(Yuan et al., 2019). Este mecanismo primario, así como su efecto secundario, tienen la capacidad de modificar o cambiar la estructura y funcionamiento normal del exosistema bacteriano del intestino (Yuan et al., 2019). Por otro lado, el compuesto Clorpirifós, muestra la capacidad de reducir la diversidad microbiana en el intestino, así como aumentar la permeabilidad del mismo (Liang et al., 2019).

Una vía secundaría de interacción que provocaría disbiosis sucede cuando un compuesto químico, como los organoclorados, se secretan a través de la bilis y llega hasta el intestino después de haberse almacenado en el tejido adiposo, recordando su naturaleza de conservación biológica (Snedeker & Hay, 2012). Los investigadores encontraron que los compuestos persistentes, adicional a todos los efectos mencionados con anterioridad, también pueden disminuir la producción de ácidos grasos de cadena corta, actuando como un nuevo factor adverso para la salud metabólica de los pacientes (Fang et al., 2023).

Las investigaciones científicas continúan para establecer una relación entre los agroquímicos DE con una posterior disbiosis, no obstante, ya se considera como un posible factor de riesgo para la salud metabólica del ser humano. El factor barrera que ejerce el intestino es importante en la absorción de nutrientes, así como en la protección ante toxinas, patógenos y antígenos, pero esta capacidad de defensa puede romperse al entrar en contacto con un agroquímico DE (Cani et al., 2007). El aumento de la permeabilidad intestinal permitiría la traslocación de productos bacterianos al torrente sanguíneo (Cani et al., 2007). Al momento en que estos compuestos químicos DE entran en la circulación sanguínea se activan los receptores de tipo Toll (TLR4) en las células inmunitarias lo que desencadena una respuesta inflamatoria consecutiva con la capacidad de interferir con la vía de señalización de la insulina, provocando una resistencia a la misma (Cani et al., 2007). Otro aspecto igual de importante a considerar es que la disbiosis reduce la producción de butirato, agravando la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta (Cani et al., 2007).

Aunque la contaminación por alimentos es significativamente menor, no se debería subestimar sus efectos acumulativos, ya que estos sí pueden ser significativos y concluyentes para la salud de las personas. La exposición crónica a agroquímicos DE tiene el potencial de generar cambios en la microbiota intestinal, siendo un respuesta imperceptible para el paciente mientras se genera una progresiva resistencia a la insulina (Fang et al., 2023).

Mecanismos Epigenéticos: Modificaciones Transgeneracionales en la Regulación Génica

La epigenética, como definición, se refiere a los cambios que se producen en la expresión genética heredable y que no implican alteraciones secuenciales en el ADN, sino, cambios en la accesibilidad de los genes en la maquinaria transcripcional (Skinner, 2011). Los mecanismos epigenéticos incluyen la metilación del ADN, las modificaciones en histonas y la regulación no codificante por ARN (Skinner, 2011).

Cuando las investigaciones científicas relacionaron los disruptores endócrinos con el funcionamiento normal de los mecanismos epigéneticos se encontró una influencia directa en sus actividades (Marczylo et al., 2023; Skinner, 2011). El hallazgo de esta influencia provocó que los investigadores enfaticen sus esfuerzos en generar conocimientos al respecto, debido a su alto potencial de provocar efectos transgeneracionales, es decir, generar alteraciones epigenéticas con la capacidad de transferirse a la descendencia de las personas por múltiples generaciones (Skinner, 2011).

Los estudios científicos disponibles al respecto han identificado que la exposición a agroquímicos, con capacidad de DE, modifican los principales patrones de metilación del ADN encargados de la regulación metabólica del cuerpo (Marczylo et al., 2023). Aunque no se tiene claro todos los mecanismos posibles, por ello su constante investigación, se identificó que una exposición gestacional provocaría una hipo metilación en el gen de la adiponectina,

asociándose con un incremento en el potencial desarrollo de resistencia a la insulina en la adultez (Skinner et al., 2013).

Entre todas las sustancias DE se identificó que el glifosato provoca alteraciones en la metilación de genes relacionados al metabolismo de los lípidos y glúcidos en el hígado (Marczylo et al., 2023). Otros estudios, de naturaleza experimental, se demostró que el herbicida atrazina modifica los patrones de acetilación en las histonas de las células pancreáticas, alterando los factores de transcripción para la diferenciación y función de las células beta pancreáticas (Song et al., 2014). Esta alteración se relacionaría con una disminución en la capacidad secretora de insulina y a una mayor susceptibilidad a la DMT2.

La capacidad de propagación, causando una contaminación indirecta a DE, generaría ventanas de vulnerabilidad en la población en zonas geográficas diversas, de las cuales, mujeres gestantes y niños en la primera infancia se denominarían grupos críticos (Heindel et al., 2017). Las consecuencias metabólicas de la exposición a agroquímicos aparecerían incluso en la descendencia de personas que no solo tuvieron un contacto directo con agentes DE, por lo que se generaría un ciclo de alteraciones metabólicas que condicionaría a las personas hacia una posterior resistencia a la insulina como DMT2 (Skinner, 2011).

Considerando los mecanismos epigenéticos, se añadiría una nueva dimensión temporal y hereditaria, entre la exposición a DE con el posterior desarrollo de DMT2, como factor de riesgo para el desarrollo de DMT2. El incremento de los factores de riesgo, y considerando las cualidades transgeneracionales de los efectos de los DE en la salud, genera un reto en las políticas de salud pública en la prevención y control de las enfermedades metabólicas. Varias investigaciones coinciden que las capacitaciones, seguimiento y control en el uso de los agroquímicos puede aplicarse como un método de inicio para la prevención de enfermedades, aunque estas acciones marcarían un punto de inicio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus tipo 2, actualmente, se considera como una pandemia mundial con un grado de severidad alarmante, posicionándose como uno de los principales desafíos a resolver en la salud pública siglo XXI. Según la Federación Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, 2021), aproximadamente 537 millones de adultos vivían con esta patología en 2021 y se considera, mediante proyecciones, que el número de casos aumentaría a 643 millones para 2030. Los efectos de la diabetes como un problema de salud pública no solo se reflejarán en términos de mortalidad, los cuales provocan alrededor de 6.7 millones de muertes cada año, sino también por las consecuencias económicas que se producen en el tratamiento de dicha enfermedad, el cual asciende a los 966 billones de dólares (International Diabetes Federation, 2021).

El número de casos de DMT2 es particularmente más preocupante en la región de América Latina y el Caribe, con prevalencias que superan el promedio global y con tasas de crecimiento más aceleradas en relación con otras zonas del mundo (Barceló et al., 2022). También se debe considerar el incremento en la dependencia de agroquímicos para la mejora de la cosecha agrícola acentuada desde la segunda mitad del siglo XX. En la actualidad, se estima que anualmente se utiliza más de 4 millones de toneladas de pesticidas en el mundo, con un valor en el mercado de más de 84.5 billones de dólares (Sharma et al., 2020). El uso generalizado, y en algunos casos indiscriminado, de agroquímicos genera preocupación en el personal de salud debido a los posibles efectos patológicos que podrían ocasionar y aún más tomando en cuenta sus propiedades de disruptores endócrinos (Katsikantami et al., 2020).

Se ha demostrado que existe una relación entre la acción disruptora de los compuestos químicos, presentes en agroquímicos, y el posterior desarrollo de DMT2. Dichos compuestos tienen el potencial de alterar la homeostasis metabólica por medio de diferentes vías:

- Induce una disfunción mitocondrial y estrés oxidativo en las células beta del páncreas, perjudicando la secreción de insulina (Park et al., 2023);
- Interfieren con la vía de señalización del receptor de insulina en los tejidos periféricos, lo cual, promueve la resistencia a la insulina (Li et al., 2022);
- Alteración de la adipogénesis y la función del tejido adiposo (Yang et al., 2023);
- Provoca una disbiosis intestinal que induce un estado inflamatorio de bajo grado (Fang et al., 2023).
- Posible modificación en la expresión de genes reguladores de glucosa, provocando una condición transgeneracional (Marczylo et al., 2023).

Los resultados de investigaciones científicas han mejorado la compresión de los mecanismos fisiopatológicos de los disruptores endócrinos en el desarrollo de DMT2, sin embargo, se debe tomar en cuenta que estos mismos resultados pueden ser divergentes entre ellos, lo que dificulta generar conclusiones exactas y unívocas (Liu et al., 2023; Wang et al., 2023). La literatura científica alrededor de este tema tiene un paradigma incompleto, en el que podría considerarse como conocimiento fragmentado, donde no se logra corroborar las asociaciones que se presentan como argumentos válidos. Esta divergencia entre los resultados se acentúa al momento de examinar y considerar agroquímicos de generaciones recientes, especialmente por la falta de una base de datos completa y robusta a la que acceder.

Otro de los problemas al comparar los resultados se basa en la disparidad de factores metodológicos que actúan al mismo tiempo: la heterogeneidad en los protocolos de medición de la exposición, la variabilidad en los criterios clínicos para definir la patología y las limitaciones los diseños observacionales para definir el efecto de un factor de riesgo específico dentro de un ambiente de múltiples exposiciones y factores intervinientes (Rojas et al., 2024). Bajo consideraciones de escenarios reales, es difícil describir la realidad de la exposición humana a un solo compuesto, sino que representa una exposición acumulativa y crónica a un

conjunto de sustancias que tienen efectos combinados y, a largo plazo, están insuficientemente cartografiadas (Bopp et al., 2022). También es necesario tomar en cuenta las limitaciones geográficas, las cuales, tienen el potencial de generar una evidencia desigual al excluir regiones y poblaciones críticas, generalmente en países en vías de desarrollo, sin considerar entornos de alta exposición ocupacional en las prácticas agrícolas (Naidoo et al., 2023).

El controlar las variables intervinientes al momento de establecer una investigación alrededor de la asociación de DE y DMT2 dificulta la toma de decisiones informadas en el ámbito de la salud pública, limita el desarrollo de estrategias de prevención, retrasa los procesos regulatorios para establecer límites de exposición e impide a los profesionales de la salud, especialmente nutricionistas-dietistas, a manejar un tratamiento efectivo basado en la evidencia que considere todos los posibles factores de riesgo asociados a la patología.

Considerando que se trata de aumentar un nuevo factor de riesgo a considerar para el tratamiento de DMT2, la cual es una enfermedad con un impacto importante en la salud poblacional del mundo, es necesario realizar una síntesis rigurosa de la información disponible, que sea trasparente y que esté actualizada. Una revisión sistemática que utilice herramientas metodológicas actuales para cuantificar la magnitud global de la asociación, que identifique las fuentes de heterogeneidad entre estudios, evalué críticamente la calidad de la evidencia y proporcione conclusiones sustentadas que se utilicen como base para acciones de salud pública efectivas, decisiones regulatorias y una nueva forma de atención al paciente.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar sistemáticamente la evidencia científica disponible de estudios observacionales que investiga la relación entre la exposición a agroquímicos disruptores endócrinos y la diabetes mellitus tipo 2 en humanos, con el fin de determinar la solidez, consistencia y posibles patrones de asociación.

Objetivos específicos

- Identificar, seleccionar y caracterizar sistemáticamente los estudios observacionales (cohortes y de casos y controles) que investigan la asociación entre la exposición a agroquímicos disruptores endócrinos y la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en humanos.
- Evaluar críticamente el riesgo de sesgo y heterogeneidad de los estudios observacionales (cohortes y de casos y controles) que investigan la asociación entre la exposición a agroquímicos disruptores endócrinos y la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en humanos.
- Sintetizar de forma cualitativa y narrativa las medidas de asociación reportadas en los estudios incluidos, a fin de caracterizar la dirección, magnitud y consistencia de la asociación entre la exposición a agroquímicos disruptores endócrinos y el riesgo de DMT2 en humanos.

Hipótesis

Hipótesis Conceptual

- A mayor exposición a agroquímicos disruptores endócrinos, mayor será la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en humanos.
- A menor nivel de exposición o concentración acumulada de agroquímicos disruptores endócrinos, menor será el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en humanos.

Hipótesis Operacional

- La exposición a agroquímicos disruptores endócrinos, evaluada por su composición química específica, y categorizada como el cuartil superior de exposición frente al grupo control, mediante la medición de biomarcadores o cuestionarios validados de exposición ocupacional o ambiental, se asocian como un factor de riesgo estadísticamente significativo para la incidencia de diabetes mellitus tipo 2.
- Pertenencia al grupo control o nivel inferior de exposición a agroquímicos disruptores endócrinos se asocia con una menor probabilidad de presentar nuevos diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2 en comparación con el grupo de gran exposición, considerando el ajuste por factores de confusión y la ponderación según la evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta ROBINS-I

METODOLOGÍA

Alcance y diseño del estudio

La presente investigación correspondiente a un diseño secundario de revisión sistemática de estudios observacionales (cohortes, casos y controles y estudios transversales). El protocolo y el reporte final del manuscrito se estructuraron estrictamente conforme a las directrices de la declaración PRISMA 2020, empleando dicha guía normativa para garantizar la transparencia, rigor y reproductibilidad del proceso de selección, extracción y síntesis de la evidencia, sin confundir las pautas de reporte con el diseño epidemiológico primario de los estudios evaluados.

Unidad de análisis

La tesis utilizó estudios de investigación primarios y no una muestra poblacional. Los estudios objetivos fueron observacionales analíticos, cohortes, estudios de casos y controles realizados en humanos, publicados y de acceso libre. Los estudios investigaron la relación entre la exposición a agroquímicos con propiedades de disruptores endócrinos y el diagnóstico de DMT2.

Debido a la heterogeneidad metodológica, analítica y de diseño entre los 31 estudios incluidos, la síntesis de resultados se estructuró de manera cualitativa y narrativa, estratificando por familia química, diseño metodológico y tipo de métrica de riesgo reportada (RR, HR, OR). A nivel metodológico, se reconoció explícitamente que los estimadores de riesgo no son directamente intercambiables ni combinables sin transformación previa:

- Riesgo Relatico (RR) y Hazard Ratio (HR): derivados de diseños longitudinales (cohortes), representa la razón de incidencias acumuladas o tasas de incidencia a lo largo del tiempo;

- Odds Ratio (OR): proviene principalmente de estudios de casos y controles. En situaciones donde el desenlace de interés presenta una prevalencia o incidencia acumulada no insignificante en la población expuesta, el OR sobreestima la magnitud del RR cuando la estimación se aleja de la unidad (1.0).

Debido a esto, los estimadores no fueron metaanalizados conjuntamente ni presentados como equivalentes absolutos en efecto, sino evaluados dentro de sus respectivas categorías metodológicas.

Definición y selección de la muestra

La estrategia de búsqueda en MEDLINE/PubMed, Scopus y Web of Science se diseñó combinando descriptores MeSH/DeCS y términos libres referentes a agroquímicos y DMT2. Para garantizar la solidez de la inferencia causal, la estrategia fue refinada mediante filtros específicos para priorizar estudios longitudinales y de casos y controles, excluyendo explícitamente en la fase de elegibilidad a texto completo aquellos reportes con diseño transversal que no permitían establecer la procedencia temporal de la exposición sobre la incidencia del desenlace metabólico.

PubMed/MEDLINE se seleccionó por ser la base de datos biomédica de referencia global, cubriendo la totalidad de revistas indexadas en ciencias de la salud, toxicología ambiental y epidemiología metabólica.

Scopus (Elsevier) se incluyó por su amplia cobertura transdisciplinaria en ciencias ambientales, química, toxicología y salud pública, permitiendo recuperar literatura no siempre indexada en repositorios estrictamente médicos.

Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central) se consultó para descartas o identificar síntesis de evidencia previa, ensayos o cohortes bien documentadas en el ámbito de intervenciones y exposiciones ambientales.

La cadena conceptual que se utilizó en PubMed fue:

("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "type 2 diabetes"[tiab] OR T2DM[tiab]) AND (*DDT*[tiab] OR DDE[tiab] OR "organochlorine"[tiab] OR chlordane[tiab] OR dieldrin[tiab] OR "organophosphate"[tiab] OR chlorpyrifos[tiab] OR glyphosate[tiab] OR atrazine[tiab]) AND ("Cohort Studies"[Mesh] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh] OR "Follow-Up Studies"[Mesh] OR "Longitudinal Studies"[Mesh] OR "Observational Study" [Publication Type] OR cohort[tiab] OR "case control"[tiab] OR "case-control"[tiab] OR cross-sectional[tiab] OR longitudinal[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab] OR observational[tiab] OR "incidence"[tiab] OR "risk"[tiab] OR "odds"[tiab] OR "prevalence"[tiab])

La cadena conceptual que se utilizó en Cochrane fue:

("type 2 diabetes" OR T2DM) AND (*DDT* OR DDE OR organochlorine OR chlordane OR dieldrin OR organophosphate OR chlorpyrifos OR glyphosate OR atrazine)

La cadena conceptual que se utilizó en Scopus fue:

(TITLE-ABS-KEY ("type 2 diabetes" OR "diabetes mellitus type 2" OR t2dm)) AND (TITLE-ABS-KEY (pesticide OR herbicide OR insecticide OR agrochemical OR "endocrine disruptor" OR *DDT* OR dde OR organochlorine OR organophosphate OR chlorpyrifos OR glyphosate)) AND (TITLE-ABS-KEY (cohort OR "case control" OR "case-control" OR longitudinal OR prospective OR observational OR cross-sectional))

AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "re")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Humans"))

De manera adicional, se buscó en bases de información gris, Clinical Trials y WHO IRIS, utilizándose la cadena conceptual (pesticide OR agrochemical OR "endocrine disruptor") AND (diabetes)

Proceso de selección

El proceso de selección se llevó a cabo en dos etapas, con evaluación independiente, utilizando la plataforma Rayyan. Dentro de la plataforma Ryyan se descartó los filtros que no se adecuaron a la naturaleza de investigación. Los filtros que se incluyeron fueron: cohort, case control, longitudinal, observational, regression analyses. Las discrepancias en la selección de los artículos se resolvieron con consenso de los revisores. Los evaluadores revisaron títulos y resúmenes, así como el texto completo. El flujo de selección se documentó en un diagrama de flujo PRISMA 2020, especificando el número de registros identificados, excluidos e incluidos en cada fase, así como las razones de la exclusión.

Criterios de elegibilidad

Criterio de inclusión (PICOS)

- Población: humanos adultos (≥18 años), expuesto a agroquímicos disruptores endocrinos con diagnóstico o evaluación de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2);
- Intervención/exposición: exposición a cualquier agroquímico con propiedades documentadas de disruptor endócrino. La exposición debe medirse por biomarcadores o mediante una evaluación de exposición ocupacional o ambiental validada;

- Comparación: individuos con menor nivel de exposición, niveles no detectables o percentil más bajo;
- Outcome: incidencia de diabetes mellitus tipo 2 definida por criterios estandarizados de ADA, OMS, registros médicos, uso de medicación hipoglucemiante o autorreporte validado;
- Tipo de estudio: investigaciones epidemiológicas observacionales de tipo longitudinal (cohortes prospectivas y retrospectivas) y estudios de casos y controles (incluyendo casos y controles anidados en cohortes)

Criterios de exclusión

- Estudios experimentales en animales o in vitro;
- Estudios ecológicos, transversales, series de casos, editoriales, cartas al editor sin datos originales y revisiones narrativas;
- Estudios científicos que reporten resultados intermedios sin diagnósticos de DMT2;
- Estudios que indiquen que la exposición se midió solo como una ocupación a trabajos agrícolas sin especificar el agroquímico que se utilizó;
- Estudios duplicados;
- Estudios no disponibles en texto completo;
- Estudios transversales.

Proceso de recolección y extracción de datos

Se diseñó un formulario de extracción de datos estandarizado utilizando el programa desarrollado por Microsoft, Excel. La extracción se realizó de manera independiente. Los datos que se extrajeron fueron:

- Identificación del artículo: apellidos y nombres del primer autor, año de publicación, país o cohorte donde se realizó las muestras, nombre del artículo científico;
- Diseño y caracterización: diseño del estudio, tamaño de la muestra, número de casos de diabetes mellitus tipo 2, tiempo de seguimiento, edad promedio de la población, proporción de hombres y mujeres en los estudios;
- Evaluación de la exposición: familia química, compuesto químico específico, matriz biológica, método analítico que se usó, categorización de la exposición, nivel de referencia de control, nivel de alta exposición;
- Criterios diagnósticos: criterio de diagnóstico, verificación de línea base;
- Medidas de asociación epidemiológica: tipo de medida efecto, efecto crudo, efecto ajustado puntual, intervalo de confianza inferior y superior, escala de transformación, covariables ajustadas;
- Riesgo de sesgo con ROBINS-I: sesgo de confusión, sesgo de selección de sujetos, sesgo de clasificación de exposición, sesgo de datos faltantes, sesgo de medición desenlace, sesgo de reporte selectivo, juicio global ROBINS-I, observaciones extra.

Evaluación de riesgo de sesgo

Para evaluar la calidad metodológica u el riesgo de sesgo de los estudios incluidos se empleó la herramienta ROBINS-I, desarrollada por Cochrane. La selección de ROBINS-I se justifica en que la totalidad de los estudios primarios analizados corresponden a diseños observacionales no aleatorizados. A diferencia de escalas cualitativas o numéricas, ROBINS-I evalúa de forma rigurosa la validez interna comparando cada estudio no aleatorizado con un ensayo objetivo ideal, permitiendo identificar diferencias metodológicas sistemáticas en exposiciones ambientales a agroquímicos. La herramienta evalúa el riesgo de sesgo a lo largo de 7 dominios estructurados en tres fases:

Fase pre-intervención – pre-exposición	1. Sesgo debido a confusión: evalúa si el estudio ajustó por variables confusoras críticas preespecificadas (edad, sexo, IMC, perfil lipídico sérico/triglicéridos y tabaquismo) 2. Sesgo en la selección de participantes: evalúa si la inclusión de participantes estuvo condicionada por el estado de exposición o el desenlace.
Fase exposición	3. Sesgo en la clasificación de las exposiciones: evalúa la precisión y validez de la medición de biomarcadores (cuantificación de agroquímicos organoclorados en plasma/suero mediante cromatografía de gases o espectrometría de masas)
Fase post-exposición	4. Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones/exposiciones contempladas: evalúa cambios en la exposición a lo largo del seguimiento. 5. Sesgo debido a datos faltantes: evalúa la proporciona de datos perdidos en los biomarcadores o en el seguimiento de casos de DMT2. 6. Sesgo en la medición de los resultados: evalúa si el diagnostico de DMT2 se realizó mediante criterios validados. 7. Sesgo en la selección del resultado reportado: evalúa el reporte selectivo de estimadores epidemiológicos (OE, HR, RR) o análisis de subgrupos.

Cada dominio se evaluó como riesgo bajo, moderado, grave o crítico. El juicio de sesgo global para cada estudio se asignó siguiendo las reglas algorítmicas de Cochrane:

- Bajo riesgo de sesgo global: el estudio es de bajo riesgo en todos los dominios.
- Riesgo moderado de sesgo global: el estudio presenta riesgo moderado en al menos un dominio, pero no riesgo grave o critico en ningún dominio.

- Riesgo grave de sesgo global: el estudio presenta riesgo grave en al menos un dominio, pero no riesgo crítico en ningún dominio.
- Riesgo crítico de sesgo global: El estudio presenta riesgo crítico en al menos un dominio.

Consideraciones éticas

Tomando en cuenta que esta tesis se trata de una revisión sistemática de literatura publicada y disponible de manera pública, no se requirió de la aprobación de un comité de ética institucional. Sin embargo, se respetó el estándar de integridad académica para la naturaleza del estudio. Todo se documentó de forma detallada y está disponible como material suplementario. Se cito de manera correcta toda información que se tomó de obra de otros autores, evitando el plagio mediante citas y paráfrasis correctas. Se declara la ausencia de cualquier conflicto de interés financiero o personal que pueda influir en la interpretación de los resultados.

Operacionalización de las variables

Tabla 5

Matriz de operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Indicador/método de medición en el estudio primario	Unidad de Categorización para el análisis	Unidad de medida de la variable
Exposición a agroquímicos disruptor endócrino	Concentración corporal o nivel de contacto/exposición con productos químicos agrícolas con capacidad de interferir en el funcionamiento normal del sistema endócrino, es decir, condicionantes de la homeostasis metabólica (Heindel, et al. 2017)	Biomarcador: concentración en matriz biológica como suero, plasma, orina, tejido adiposo. Evaluación de exposición: cuestionario validado de exposición ocupacional o medioambiental, índices derivados de modelos.	Por composición química: • Organoclorados • Organofosforados • Carbamatos • Piretroides • Herbicidas Por nivel de exposición: • Cuartiles vs grupo control	Variable dicotómica
Diabetes mellitus tipo 2	Trastorno metabólico de evolución crónica que se caracteriza por hiperglucemias por defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina o ambas acciones al mismo tiempo (American Diabetes Association, 2022)	Criterios clínicos: ADA y OMS Registros médicos: historia clínica Farmacológico: uso de medicamentos hipoglucemiantes Autorreporte validado	Estado de la enfermedad: • Nuevo diagnóstico o caso incidente • Población sin patología o no caso.	Variable dicotómica
Medidas de asociación ajustada	Estimación de naturaleza cuantitativa se la fuerza y dirección de la relación entre exposición y resultado, se controla de manera	Medida de naturaleza epidemiológica reportada en el estudio Hazard ratio, Odds ratio Risk ratio	Tipo de medida: • Hazard Ratio para cohortes con tiempo hasta el evento • Odds ratio para casos y controles o para prevalencia.	Variable continua

	estadística por factores de confusión relevantes (Hernán & Robins, 2020)		• Risk Ratio para cohortes con riesgo acumulado.	
Factor de confusión	Variable que distorsiona la asociación aparente entre la exposición y el resultado por un relacionamiento de ambas (Pearl, 2009)	Integración de la variable como covariable en el modelo de regresión multivariable final del estudio	<u>Dominio del factor:</u> • Sociodemográficos • Antropométricos • Estilo de vida • Dietéticos • Otros (antecedentes patológicos familiares)	Variable categórica
Riesgo de sesgo del estudio	Condición que indica el potencial de producir estimaciones sistemáticas entre el diseño, la conducta o el análisis de un estudio de una verdadera asociación	Medición por la herramienta ROBINS-I en 7 dominios	<u>Juicio global por dominio y final:</u> • Bajo riesgo • Riesgo moderado • Riesgo grave • Riesgo crítico	Variable ordinal

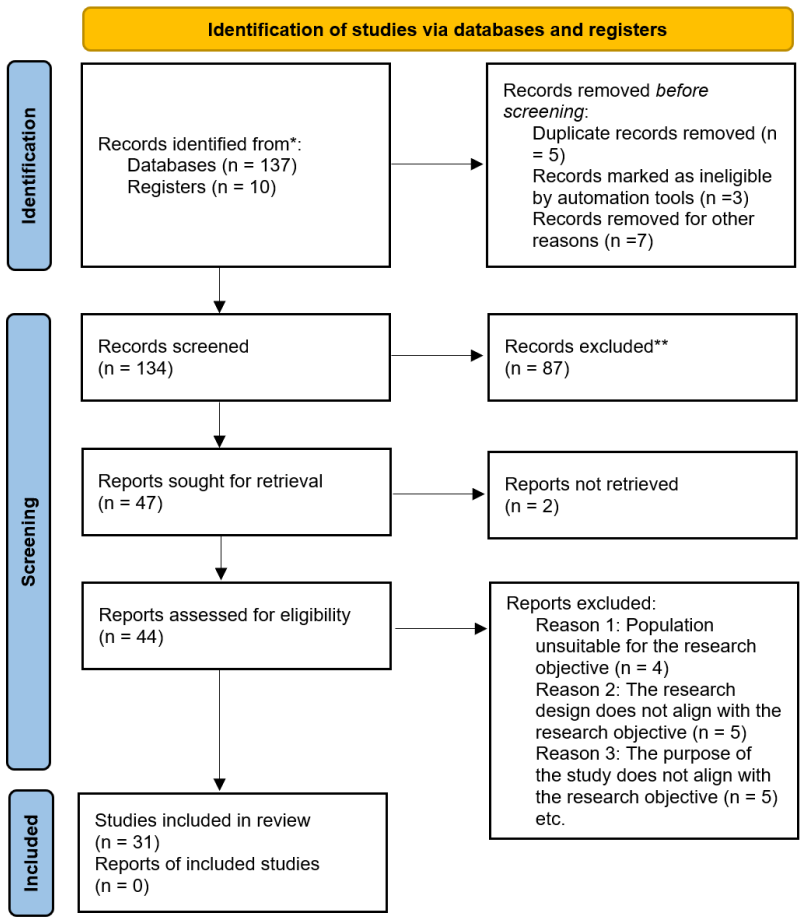
Elaborado por: Edison Jijón

RESULTADOS

El proceso de selección documental, sistematizado en el diagrama de flujo de PRISMA 2020, derivó en la inclusión final de 31 estudios epidemiológicos (n = 58761 participantes y 11745 casos incidentes de DMT2. A continuación, se presenta la caracterización detallada del cuerpo de evidencia, evaluando la exposición a agroquímicos disruptores endócrinos, la calidad metodológica, la precisión de los estimadores de riesgo y los principales hallazgos identificados.

Figura 1

Diagrama de flujo PRISMA 2020



Elaborado por: Edison Jijón

Nota. El diagrama sintetiza el flujo de selección sistemática conforme a la declaración PRISMA 2020. La búsqueda inicial identificó 147 artículos (137 en bases de datos y 10 en registros). Se removieron 15 previos al cribado (5 duplicados, 3 por automatización y 7 por otros motivos). Se evaluaron 134 títulos/resúmenes, excluyendo 87. De 44 informes examinados a texto completo (2 no se recuperó la información), se excluyeron 14 por no cumplir con los criterios de elegibilidad. El proceso culminó con la inclusión de 31 artículos de investigación.

La búsqueda de información reunió 31 publicaciones científicas, las cuales, se distribuyen a lo largo de 16 años; específicamente desde 2010 hasta 2026. La mediana de los años de publicación es 2021, mientras que el pico de productividad de investigación corresponde al 2023 con 5 publicaciones.

Tabla 6

Periodos de publicación

Periodo	**Cantidad de artículos**	**Porcentajes**	**Años destacados**
2010 - 2015	6	19.4%	2011 (*n* = 3)
2016 - 2020	8	25.8%	2019 (*n* = 3)
2021 - 2026	17	54.8%	2023 (*n* = 5); 2021 (*n* = 4); 2022 (*n* = 4)
Total	**31**	**100%**	

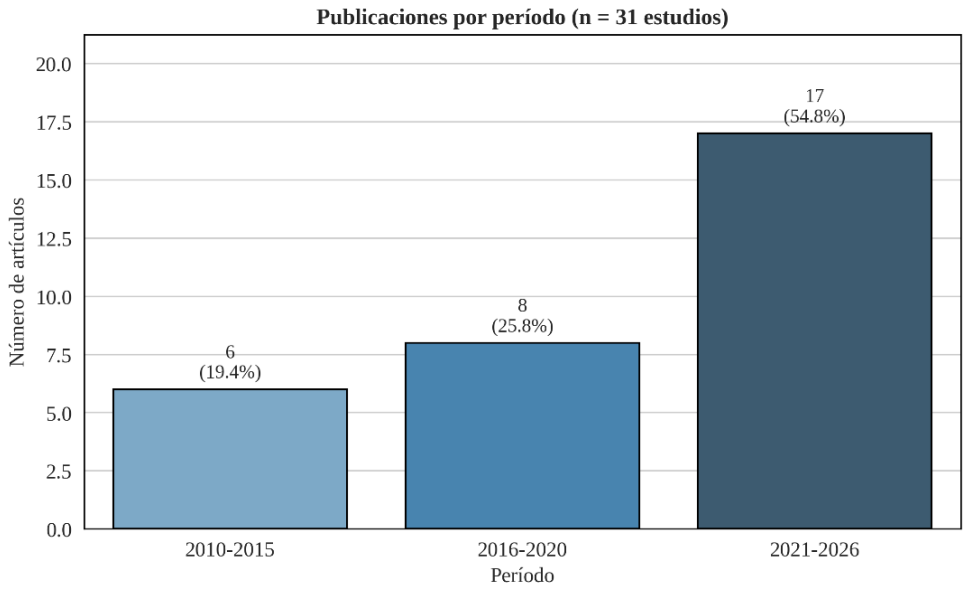
Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La tabla resume la producción científica analizada (*n* = 31) clasificada entre los años 2010 y 2016. Los datos revelan un incremento exponencial en el interés científico por la

disrupción endócrina, mediada por agroquímicos, y la diabetes mellitus tipo 2 concentrando más de la mitad de la evidencia disponible (54.8%, n = 17) en el último periodo (2021 – 2026). Este pico de productividad refleja la consolidación de cohortes prospectivas de seguimiento a largo plazo y la incorporación de tecnologías analíticas avanzadas para la detección de biomarcadores en años recientes.

Figura 2

Publicaciones por período 2010 - 2026



Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La figura muestra la tendencia temporal de publicaciones científicas incluidas en la revisión, agrupadas por tres periodos cronológicos. Desde la perspectiva epidemiológica y metodológica, el crecimiento refleja la maduración d grandes cohortes prospectivas de seguimiento poblacional y la estandarización de técnicas avanzadas de espectrometría para la caracterización del metaboloma de exposición.

Después de la búsqueda y selección de los artículos se encontró que más de la mitad de evidencia disponible (54.8%, n = 17) se publicó a partir del 2021. El incremento en el número de publicaciones correspondería a la creciente relevancia científica, y de salud pública, en torno a la hipótesis de los disruptores endócrinos como factor de riesgo para el desarrollo de múltiples enfermedades. El foco de investigación corresponde a establecer los mecanismos por los cuales los plaguicidas agrícolas tendrían la capacidad de alterar la homeostasis de la glucosa y disminuir la sensibilidad a la insulina.

Sí establecemos una línea de evaluación metodológica durante el tiempo, se puede identificar dos etapas de investigación. Los estudios de primera generación, correspondiente a los artículos entre el 2010 y 2015, se caracterizan por usar cortes transversales o estudios de cohorte que evaluaban compuestos bioacumulables químicos organoclorados como*: p, p'-DDE* o *PCB*. De los artículos correspondientes a esta primera generación, dos de los seis artículos presentaron un riesgo de sesgo grave según ROBINS-I debido, principalmente, a los ajustes insuficientes de los factores de confusión o por la falta de verificación prospectiva del diagnóstico basal.

Los estudios de última generación, correspondientes a los artículos desde 2021 hasta 2026, muestran mayor sofisticación analítica con un mayor grado de sensibilidad. Existe un predominio de diseños prospectivos y de casos y controles anidados. Se identifica que 14 de los 17 artículos de este periodo temporal se clasifican con un riesgo moderado o bajo de ROBINS-I. De igual manera, se identificó que en los artículos desde 2023 a 2026 expandieron el foco de investigación hacia nuevas familias químicas no acumulativas pero que tienen características de alta exposición humana continua, por ejemplo: ésteres organofosforados, metabolitos urinarios e innovaciones con aleatorización mendeliana.

Al generar un análisis del origen de los artículos utilizados para la base de datos se obtuvo un total de 10 países, distribuidos en 4 regiones globales. El país con mayor producción científica es Estados Unidos (*n* = 10. artículos, 32.3%), seguido por China (*n* = 8 artículos, 25.8%). Sí se toma la información de estos dos países, de manera conjunta, correspondería al 58.1% de evidencia científica disponible en la matriz de extracción de información.

Tabla 7

Regiones y países con publicaciones científicas

Región	**País**	**Cantidad de artículos**	**Porcentaje**
América del Norte		11	35.5%
	Estados Unidos	10	32.3%
	Canadá	1	3.2%
Asia Oriental y Sur		10	32.3%
	China	8	25.8%
	India	2	6.5%
Europa		8	25.8%
	Noruega	3	9.7%
	Suecia	2	
	España	2	6.5%
	Bélgica	1	3.2%
Oriente Medio y Norte de África		2	6.5%

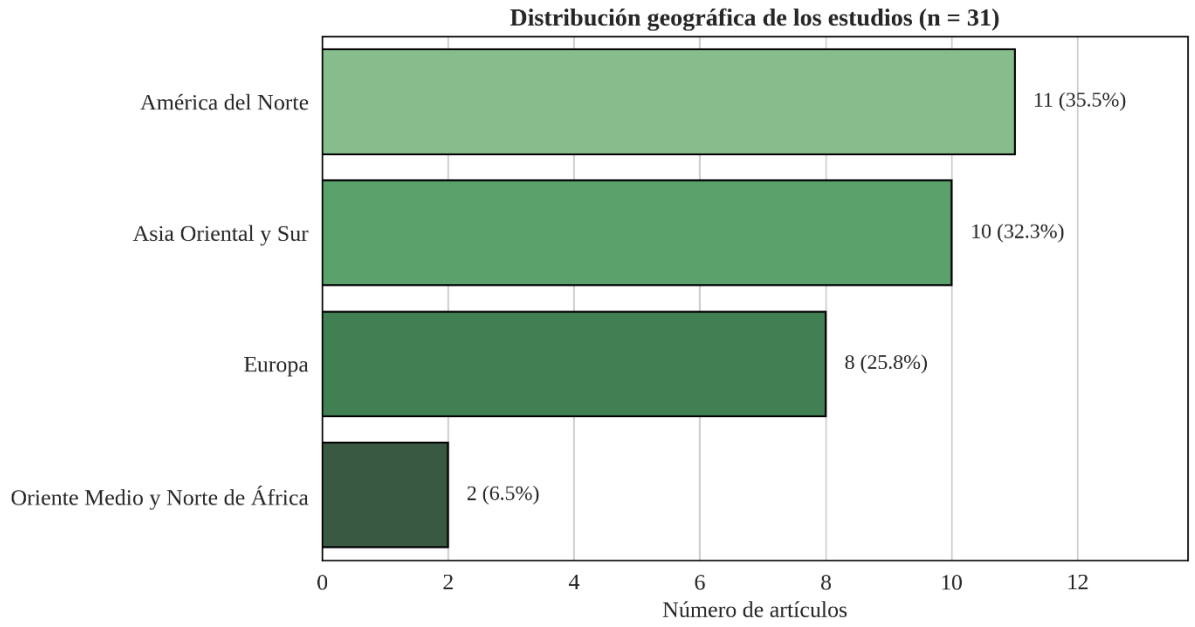
	Argelia	1	3.2%
	Arabia Saudita	1	3.2%

Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La tabla presenta la distribución de los artículos analizados según la región geográfica y el país donde se llevó a cabo las investigaciones. Se observa una marcada concentración de la evidencia científica en América del Norte (35,5%), Asia Oriental y Sur (32.3%) y Europa (25.8%). Esta distribución refleja una notable brecha geográfica y un sesgo de representación, donde las regiones con mayor uso intensivo de plaguicidas o con normativas regulatorias menos estrictos, como América Latina, carecen de representación en la muestra analizada, mientras que países de altos ingresos lideran la generación y datos debido al financiamiento de grandes cohortes prospectivas poblacionales.

Figura 3

Distribución geográfica de los estudios

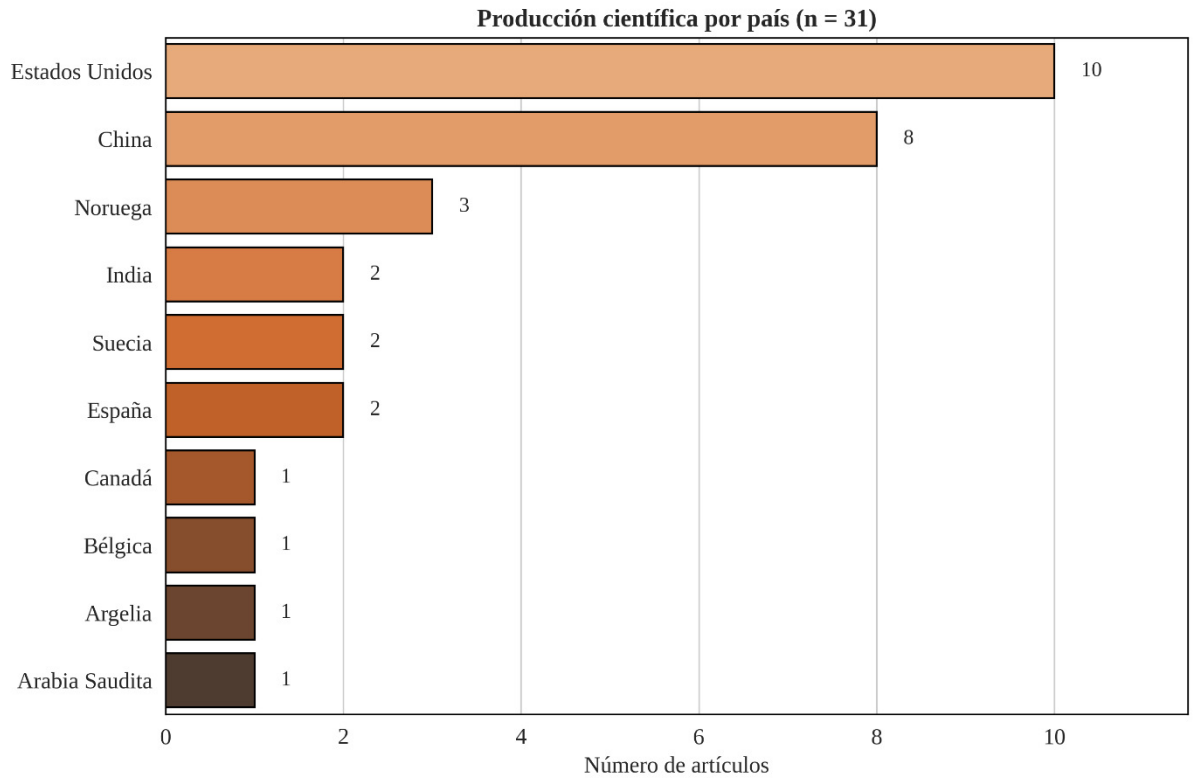


Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La figura muestra la necesidad de diversificar la investigación epidemiológica hacia regiones del Sur global, cuyas dinámicas de regulación ambienta, formulaciones químicas empleadas y condiciones ocupacionales difieren significativamente de los contextos estudiados, lo que podría influir en la validez externa de los modelos globales.

Figura 4

Producción científica por país



Nota. La figura de barras horizontales detalla la frecuencia absoluta de publicaciones por nación dentro del cuerpo de evidencia analizada, se destaca Estados Unidos (n = 10) y China (n = 8) como los principales generadore de investigación. Esta ordenación jerárquica pone en manifiesto un patrón de hegemonía investigativa concentrado en dos potencias económicas globales.

La cantidad de publicaciones por Estados Unidos y China correspondería a la existencia de grandes cohortes prospectivas poblacionales ya consolidadas. El uso de estas plataformas permite el almacenamiento de biobancos a largo plazo que se usan para cuantificar plaguicidas bioacumulables, *p, p'-DDE* o *PBC*, en suero o en tejido adiposo. China cuenta con mayor evidencia científica sobre químicos disruptores endócrinos de vida media corta y sustitutos modernos, especialmente en ésteres organofosforados, atrazina y plaguicidas organofosforados. Es relevante considera la falta de evidencia científica en América Latina, África Subsahariana y Asia del Sur considerando que estas regiones son zonas de uso intensivo e industrial de agroquímicos, así como tener marcos regulatorios menos estrictos.

Los estudios longitudinales y prospectivos, con 74.2% (n = 23), se establecen como predominantes en la evidencia analizada. El diseño individual más frecuente corresponde a casos y controles anidados de una cohorte (n = 14)

Tabla 8

Diseño epidemiológico

Categoría epidemiológica	**Cantidad de artículos**	**Porcentaje**	**Calidad metodológica (ROBINS-I)**
Casos y controles anidados en cohorte / casos-cohorte	14	45.2%	1 bajo, 13 moderados, 0 graves
Estudios de cohorte (prospectiva / retrospectiva)	9	29.0%	0 bajo, 7 moderados, 2 graves
Estudios de casos y controles tradicionales	4	12.9%	0 bajo, 2 moderados. 2 graves

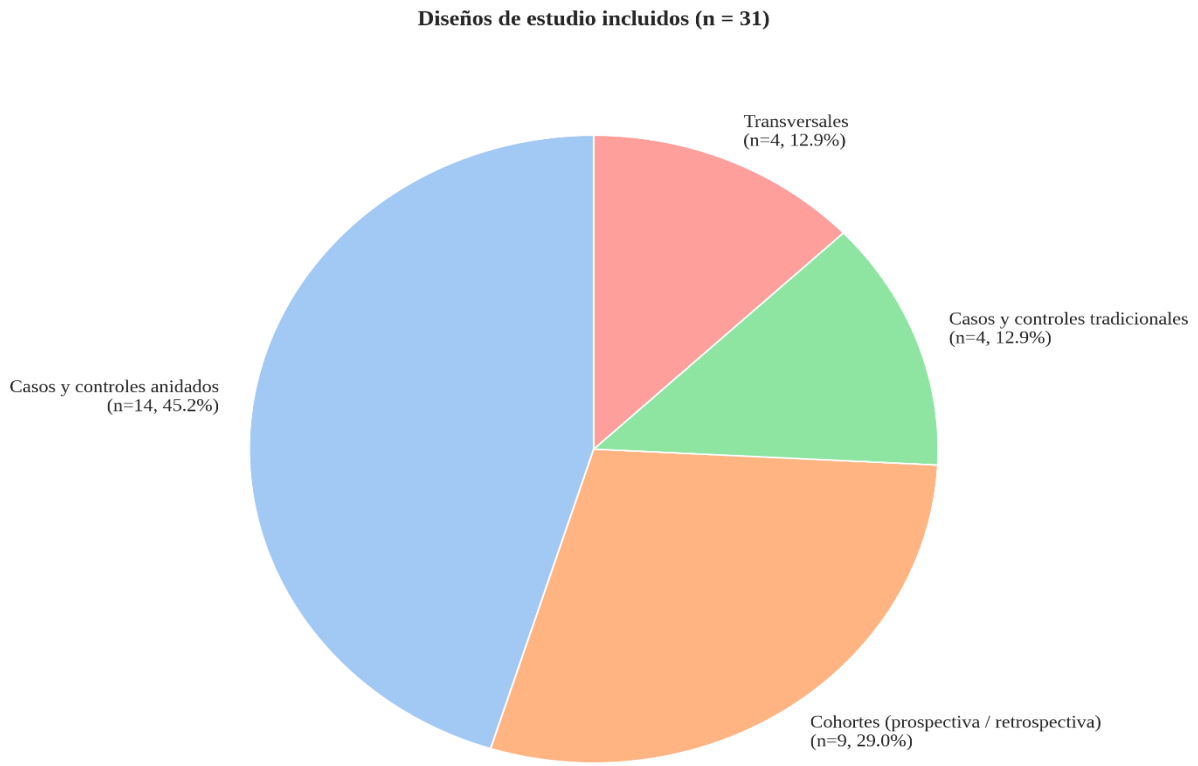
Estudios transversales (Cross-sectional)	4	12.9%	0 bajo, 1 moderado, 3 graves
Total global	31	100%	1 bajo, 23 moderados, 7 graves

Elaborado por: Edison Jijón

Nota. El análisis entre el diseño epidemiológico y el juicio de ROINS-I demuestra que la validez de la evidencia depende directamente del control de la cronicidad y la secuencia temporal. Por otro lado, los diseños anidados y de cohorte minimizan los sesgos de confusión y memoria por las mediciones prospectivas de biomarcadores, los diseños transversales y de casos y controles tradicionales acumulan la mayor tasa de sesgo grave, distorsionando la estimación real del efecto causa-efecto por sesgos de atrición y confusión.

Figura 5

Diseños de estudios

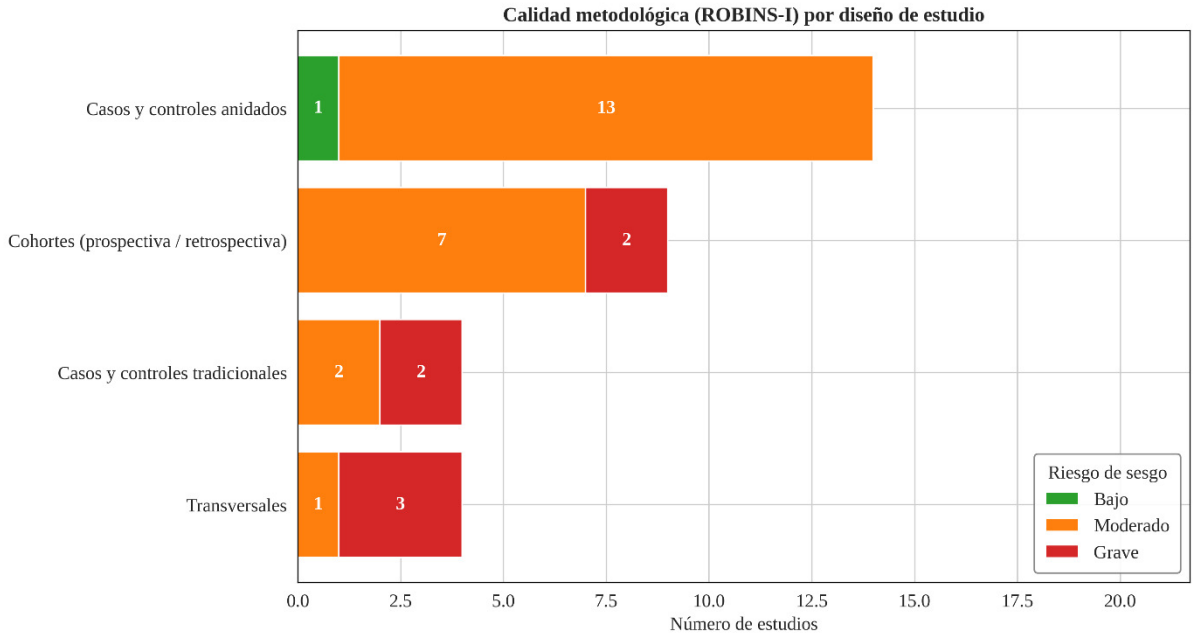


Elaborado por: Edison Jijón

Nota. Los diseños metodológicos de alta rigurosidad temporal suman casi tres cuartas partes del cuerpo de la evidencia, consolidando la validez interna de la síntesis al priorizar la inferencia causal sobre la correlación. Esta configuración metodológica limita la influencia del sesgo de causalidad reversa y garantiza un seguimiento longitudinal de la medición de biomarcadores. La presencia minoritaria, pero persisten de estudios transversales y de casos y controles tradicionales son más probables de tener sesgos de selección y de memoria en la caracterización histórica de la exposición a agroquímicos.

Figura 6

Distribución de riesgo de se

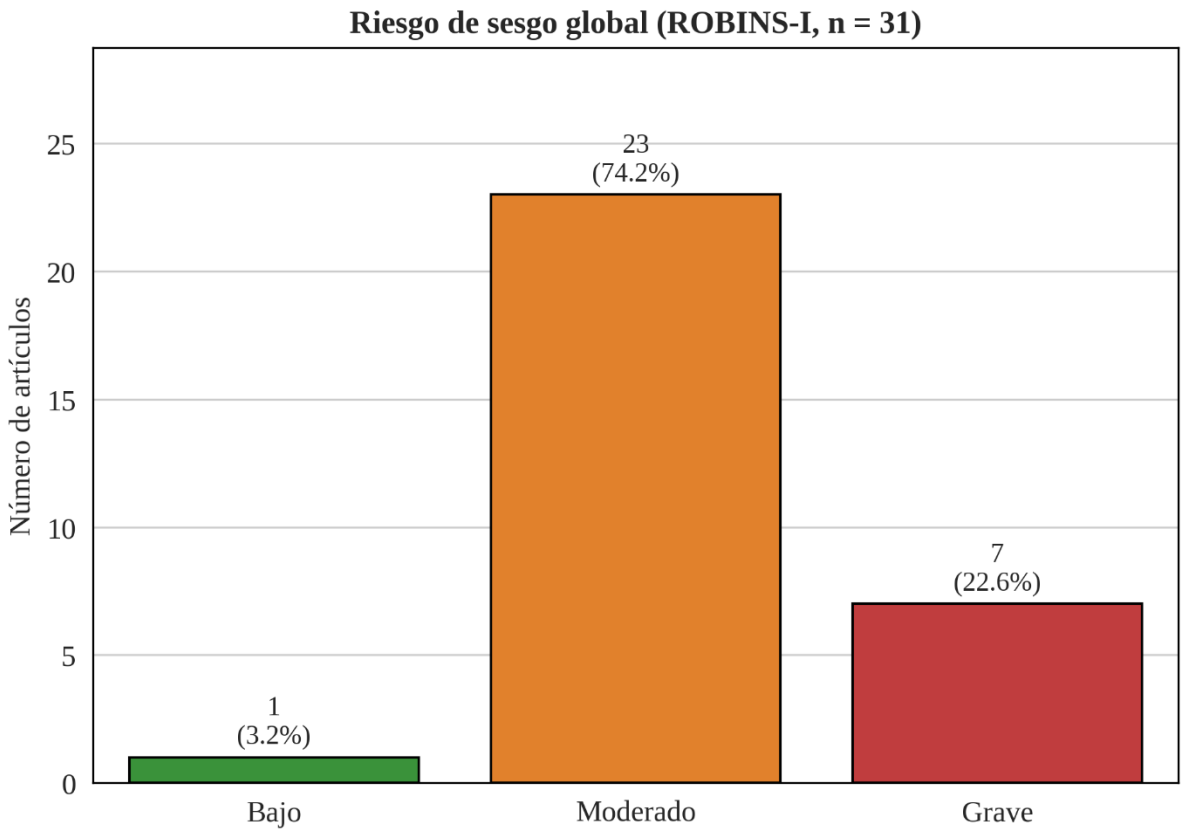


Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La distribución del riesgo de sesgo demuestra una dependencia jerárquica en relación al diseño metodológico: los estudios de casos u controles anidados presentan la mayor solidez metodológica al tener un único estudio con riesgo de sesgo. En contraposición, los diseños transversales y de casos y controles tradicionales muestran una elevada vulnerabilidad al sesgo, por lo que se establece una incapacidad de establecer una secuencia temporal clara, sumada a la dependencia de mediciones retrospectivas como factores que aumentarían el sesgo en los estudios.

Figura 7

Riesgo de sesgo global



Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La prevalencia de estudios clasificados con un riesgo de sesgo moderado sitúa la calidad metodológica global de la evidencia en un nivel aceptable pero condicionado. Esra concentración responde principalmente a las limitaciones para controlar la forma de confusión dinámico-temporal y la variabilidad en la vida media de eliminación de biomarcadores lipofílicos.

La alta prevalencia de estudios de casos y controles anidados (45.2%) y cohortes prospectivas (29.0%) se establecen como base metodológico en la revisión sistemática. El uso de estos diseños asegura la medición del plaguicida/metabolito en la matriz biológica antes del inicio de la DMT2 eliminando así el sesgo de causalidad reversa. Esta técnica, de manera

específica, reduce el sesgo donde el estado metabólico alterado o el tratamiento antidiabético pudiera modificar la excreción o almacenamiento del plaguicida. El uso de cohortes optimiza el uso de bioespecímenes conservados en congelación previa al diagnóstico, lo que garantizaría que el grupo control provenga de la misma población en riesgo que originó a los casos.

Los estudios de casos y controles retrospectivos hospitalarios (n = 4) muestran una mayor susceptibilidad al sesgo de selección de controles no representativos de la cohorte base y al sesgo de memoria o reporte de confusión.

La población total en los estudios de investigación corresponde a 58761 participantes, distribuidos en 31 estudios diferentes, de los cuales, 11745 participantes pertenecen a casos confirmados de DMT2. El promedio muestral por estudio es de 1958 participantes, siendo la mediana muestral por investigación de 374 participantes.

Tabla 9

Promedio de muestra

Categoría de tamaño de muestra	**Cantidad de artículos**	**Porcentaje**	**Rango de muestra**	**Ejemplos representativos**
Pequeño (menos de 200)	8	25.8%	76 - 193	Ding et al. (2023) (n = 76) Tawar et al. (2022) (n = 140)
Mediano (200 a 1000)	11	35.5%	201 - 1000	Jaacks et al. (2019) (n = 516) Rignell-Hydbom et al. (2011) (n = 742)

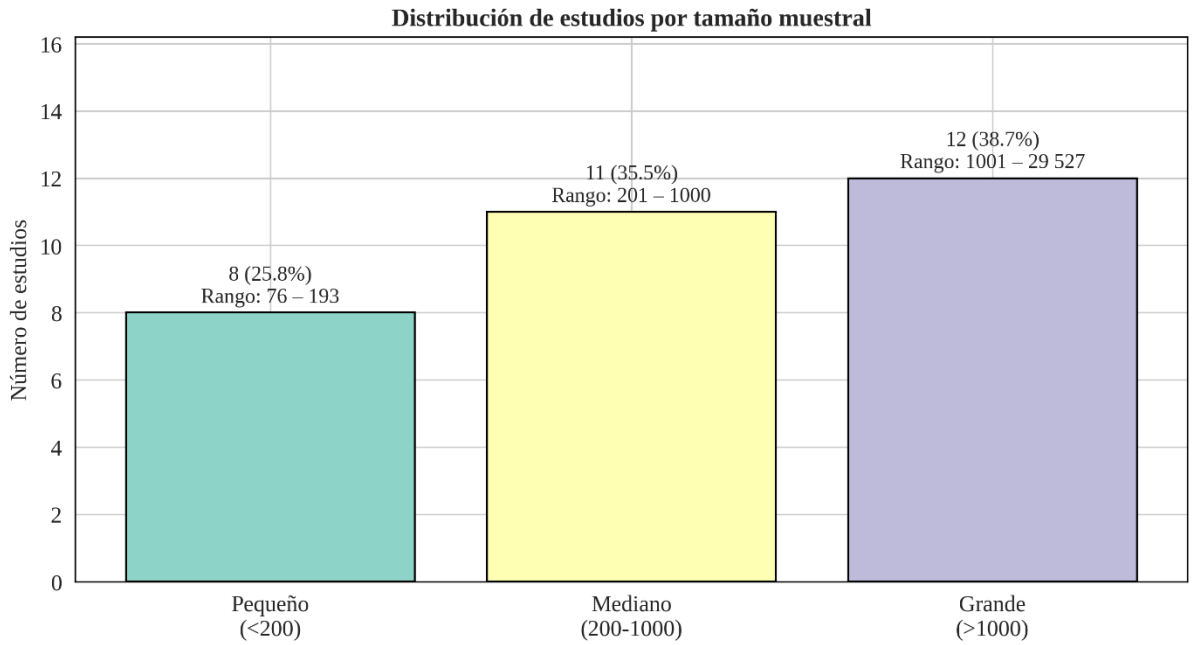
Grande (1001 – 5000)	9	29.0%	1001 - 5000	Jia et al. (2023) (*n* = 516) Wei et al. (2023) (*n* = 2626)
Muy grande (mayor a 5000)	3	9.7%	5001 - 29527	Parks et al. (2026) (*n* = 29527) Meek et al. (2019) (*n* = 10654)
Total Global	31	100%	76 – 29 527	

Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La dispersión en el tamaño muestral de los estudios analizados indica una marcada heterogeneidad en la potencia estadística de la evidencia científica disponible. La concentración del peso metodológico en cohortes poblacionales masivas garantiza intervalos de confianza estrechos y aporta mayor validez interna para evaluar asociaciones con baja tasa de incidencia o exposiciones ambientales a dosis bajas.

Figura 8

Distribución de estudios por tamaño muestral



Elaborado por: Edison Jijón

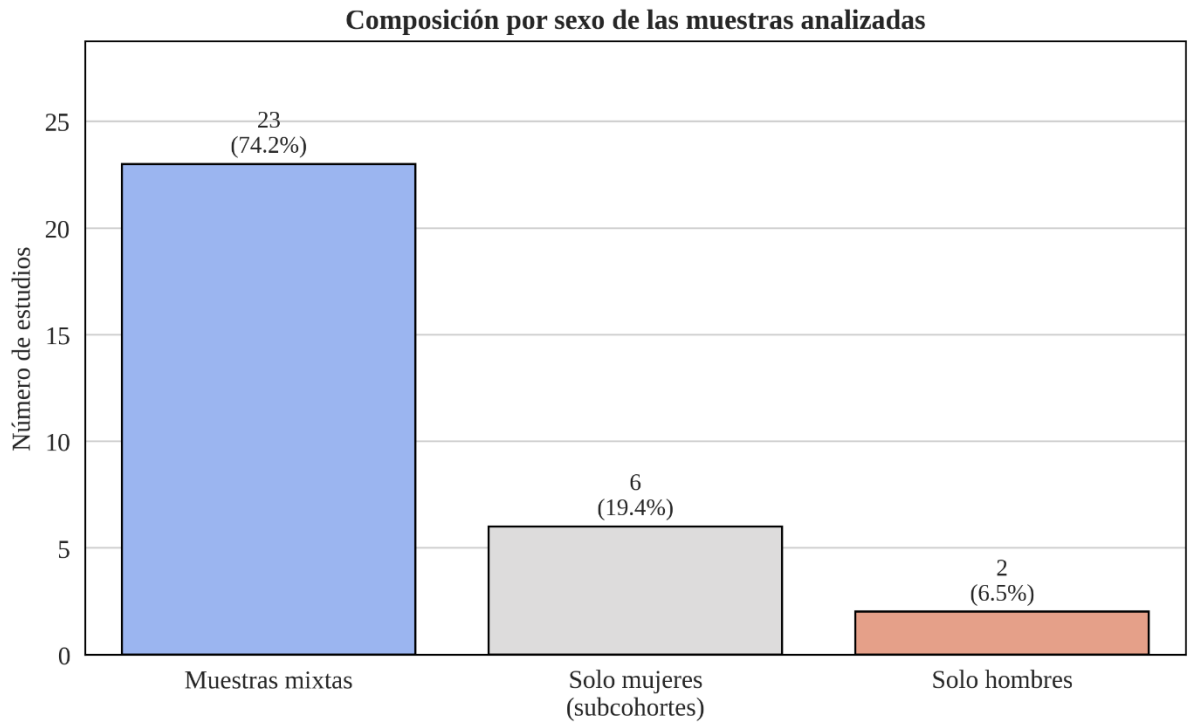
Nota. La prevalencia de investigaciones respaldadas por muestras medianas y grandes (74.2% acumulando entre cohortes de 200 a más de 29000 participantes) otorga a la síntesis cualitativa potencia estadística global, por lo que se minimiza la vulnerabilidad frente al error muestral de tipo II. La concentración del peso metodológico en el estrato de muestras grandes (38.7%, n = 12) es determinante para reducir la imprecisión de los intervalos de confianza del 95%.

Al analizar la composición por sexo se identifica un predomino femenino e inclusión específica en estudios (19.4% de cohorte exclusiva). Del total de artículos seleccionados, 23 estudios contaron con muestras mixtas, aunque existe una pequeña mayoría de mujeres (52% de hombres y 69% de mujeres). Los artículos que evaluaron a población exclusivamente masculinas fueron 2 y, aquellos estudios que utilizaron únicamente a población femenina fueron 6, pertenecientes a subcohortes. La mayoría de los estudios estudiaron a adultos entre

los 45 a 68 años, siguiendo la historia natural de la DMT2, cuya incidencia aumenta a partir de la quinta década de vida.

Figura 9

Composición por sexo de las muestras



Elaborado por: Edison Jijón

Nota. El predominio de las muestras mixtas (74.2%, n = 23) favorece la generalización poblacional de los hallazgos, sin embargo, la asimetría entre las subcohortes unisexuales (19.4% exclusivamente de mujeres frente a 6.5% en hombres) indicaría una dimorfia de género crítica en la investigación epidemiológica ambiental. La mayor disponibilidad de cohortes prospectivas enfocadas en la salud femenina y materna limitaría la caracterización de mecanismos fisiopatológicos específicos del sexo masculino, como la modulación androgénicas por exposición a plaguicidas organoclorados y organofosforados.

Existe una dispersión extrema en los tamaños muestrales (n = 76 vs. n = 29 527) por lo que se genera una marcada disparidad en la precisión de los estimadores del efecto de *IC* 95%. Los estudios con muestras reducidas (menor a 200 participantes, 25.8% muestran una alta vulnerabilidad de errores de tipo II por falta de potencia y a la inflación de estimadores puntuales por sesgo de publicación o variabilidad biológica. Por otro lado, los grandes estudios prospectivos (superior a 1000 participantes, 38.7%) aportan la mayor estabilidad econométrica al momento de controlar múltiples covariables metabólicas, estilo de vida y lipídicas sin perder grados de libertad en modelos multivariados.

Al tener una elevada concentración de estudios en cohortes específicas de ocupación, veteranos militares, agricultores o gremios profesionales, se restringe la extrapolación directa de los hallazgos a la población general no expuesta o de menor nivel socioeconómico. Tomando en cuenta las diferencias biológicas conocidas en la distribución del tejido adiposo y el metabolismo esteroide/lipídico entre hombres y mujeres, la presencia de cohortes unigénero exige que los meta-análisis y revisiones sistemáticas estratifiquen los resultados por sexo.

El análisis de los criterios de selección de participantes comprendió dos elementos claves dentro de la matriz: la exclusión explícita de casos prevalentes de DMT2 al inicio del estudio y la evaluación del riesgo de seso de selección de sujetos usando la herramienta ROBINS-I. El 64.5% (n = 20) de los estudios verificó y garantizó que los participantes de sus estudios estuvieran libres de DMT2 al momento de la selección inicial o de la toma de muestras biológicas de sus estudios. Al analizar los resultados de ROBINS-I, en su dominio 2, más de la mitad de los estudios (54.8%, n = 17) presentó un riesgo bajo se sesgo de selección.

Tabla 10

Criterios de selección

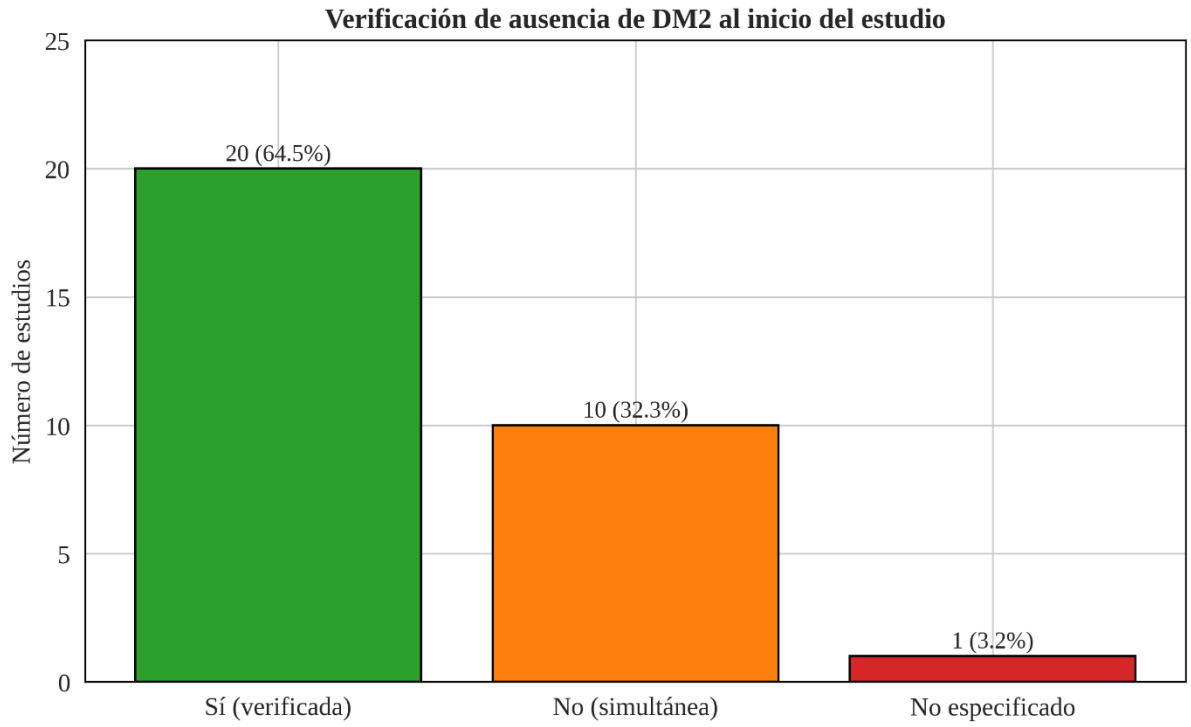
Criterio de selección / calidad en reclutamiento	**Cantidad de artículos**	**Porcentaje**	**Distribución por diseño predominante**
Verificación de ausencia de DMT2 en línea base			
Si (población expuesta previa al inicio de DMT2)	20	64.5%	Cohortes prospectivas y casos y controles anidados.
No (estudios transversales o medición simultánea)	10	32.3%	Estudios transversales y casos y controles tradicionales
No especificado / no aplica	1	3.2%	Análisis secundario de datos
Riesgo de sesgo de selección de sujetos (ROBINS-I)			
Riesgo Bajo (muestras representativas e ininterrumpidas)	17	54.8%	12 casos y controles anidados, 4 cohortes, 1 estudio transversal
Riesgo moderado (pérdidas de seguimiento o sesgos leves)	10	32.3%	4 cohortes, 2 anidados, 2 transversales, 2 casos y controles
Riesgo grave (sesgo de autoselección / selección hospitalaria)	4	12.9%	2 casos y controles tradicionales, 1 transversal, 1 cohorte
Total Global	31	100%	31 artículos evaluados

Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La verificación formal de la ausencia de DMT2 al inicio del seguimiento en casi dos tercios de la muestra garantiza la direccionalidad temporal para respaldar la hipótesis de casualidad por exposición ambiental. Estos resultados se alinean con la categorización del riesgo de sesgo de ROBINS-I, donde más de la mitad de las investigaciones (54.8%, n = 17) alcanzaron un riesgo bajo gracias a usar muestreos representativos en cohortes prospectivas y diseños anidados.

Figura 10

Verificación de línea base

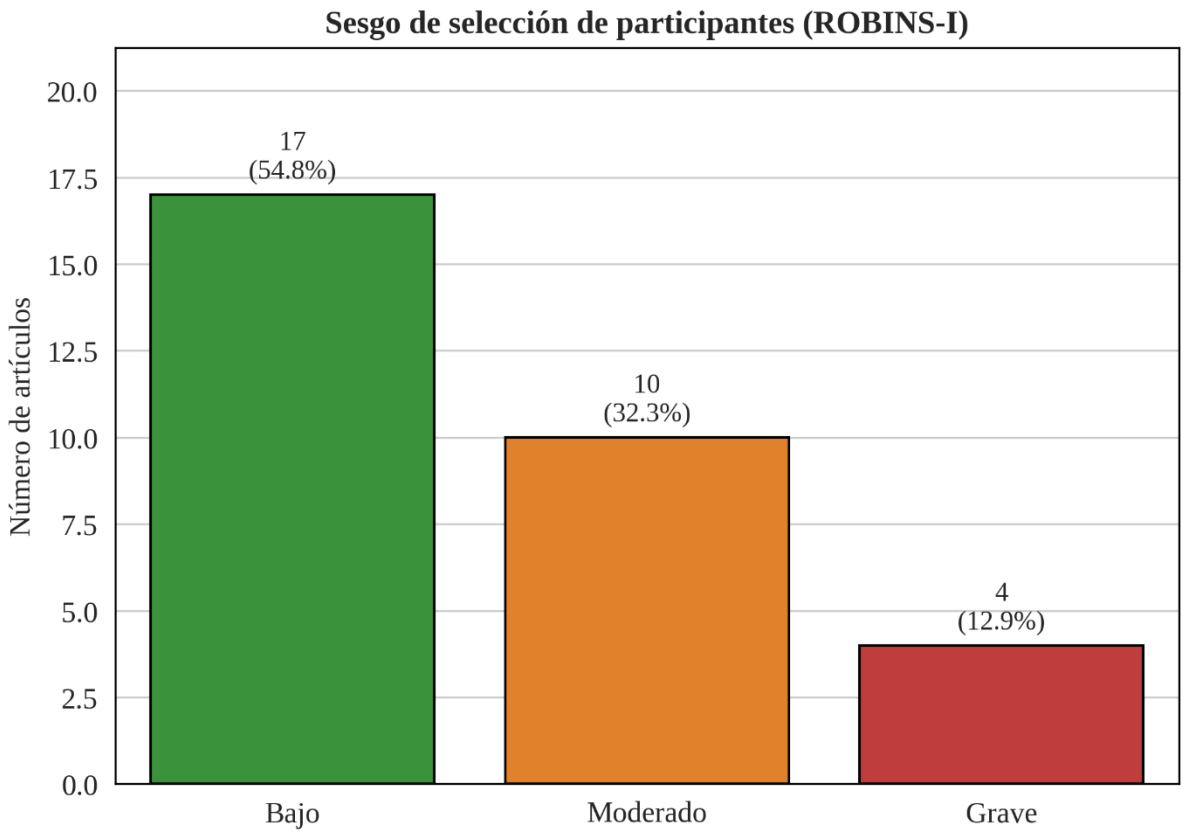


Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La figura muestra la confirmación explícita del estado normo glucémico en la línea de base en casi dos tercios de la muestra (64.5%, n = 20) otorgándole a este núcleo de investigaciones la capacidad metodológica para confirmar la secuencia temporal entre la exposición previa a contaminantes ambientales y el posterior desarrollo de la patología.

Figura 11

Sesgo de selección



Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La figura muestra dominio de estudios con bajo riesgo de sesgo de selección (54.8) sustentando la validez interna de la evidencia al emplear cohortes representativas con bajo desgaste en la muestra. La presencial combinada de riesgo moderado (32.3%) y grave (12.9%) respondería a sesgos de autoselección, pérdidas de seguimiento y retdatos hospitalarios, lo que exigiría cuidado para extrapolar estimaciones de riesgo en dichos subgrupos.

Para los criterios generalizados de exclusión se consideró a los pacientes bajo tratamientos crónicos con fármacos que alteren de forma severa el perfil lipídico o la glucemia previa a la toma de muestras biológicas. No se tomó en cuenta a los sujetos con volumen

biológico insuficiente para el análisis multi compuesto por cromatografía o con datos incompletos en covariables críticas.

El 64.5% de las investigaciones confirman la ausencia de DMT2 antes de medir la exposición agroquímica como una secuencia temporal no cuestionable. Esta condición evitaría la causalidad reversa, siendo un error que generalmente se repite en las investigaciones donde la disfunción metabólica o el daño renal/hepático provocado por la diabetes con su alteración secundaria a las tasas de depuración o acumulación tisular de los plaguicidas. Se encontró que 4 artículos comparten problemas en su diseño, dando un resultado de sesgo grave (12.9%) La selección de casos y controles en entornos hospitalarios o clínicas sin emparejamiento adecuado por comunidad de origen o nivel socioeconómico es uno de los problemas más severos, así como la falta de control sobre el sesgo de supervivencia o inclusión de casos prevalentes de larga evolución, en la cual los hábitos dietéticos y exposiciones ambientales cambiaron después del diagnóstico metabólico.

El análisis de los 31 artículos indica un predominio de investigación en contaminantes orgánicos persistentes, sin embargo, existe una tendencia al alza sobre investigaciones de investigaciones focalizadas en agroquímicos de vida media corta. Los plaguicidas organoclorados (n = 22, 71.%) corresponden a la familia química con mayor investigación.

Tabla 11

Análisis de grupo químico

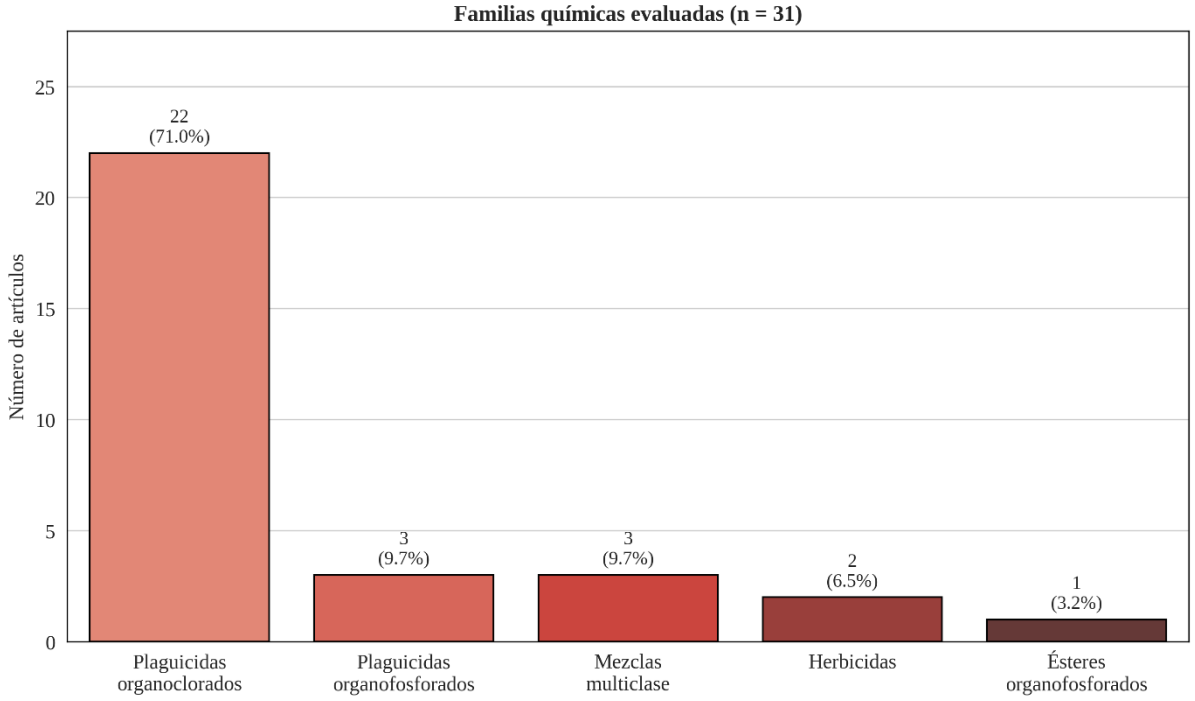
Grupo químicos consolidado	**Cantidad de artículos**	**Porcentajes**	**Compuestos y metabolitos principales**
Plaguicidas organoclorados	22	71%	*p,p'-DDE*, *p,p'-DDT*, *HCB*, *b-HCH*, *Mirex, Trans-nonacloro, Dieldrina, Aldrina*.
Plaguicidas organofosforados	3	9.7%	*Malatión, Clorpirifos, Etrimfos*, Metabolitos urinarios dialquilfosfato (*DMP*).
Mezclas multiclase	3	9.7%	Panel amplio de *POCs*, *POFs*, *Piretroides, Neonicotinoides*, *PCBs* y Sustancias *Per-* y *Polifluoroalquiladas* (*PFAS*).
Herbicidas	2	6.5%	*Atrazina, Glifosato, Ácido 2,4-diclorofenoxiacético* (2,4-D).
Ésteres organofosforados	1	3.2%	*DPHP, DNBP, BDCIPP, BCIPP, BCEP*
Total Global	31	100%	31 artículos evaluados

Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La prevalencia de estudios enfocados en plaguicidas organoclorados (71%) muestra la persistencia histórica y bioacumulación de estas sustancias lipofílicas en la matriz adiposa humana, por lo que facilita su caracterización analítica. Sin embargo, la reducida representación de agroquímicos de uso contemporáneo como los organofosforados (9.7%), herbicidas (6.5%(y mezclas multiclase (9.7%) señala un vacío en la evidencia sobre el impacto de exposiciones complejas actuales en la patogenia de la DMT2.

Figura 12

Familias químicas evaluadas



Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La figura muestra el predominio de los plaguicidas organoclorados, reflejando el sesgo histórico de la literatura hacia compuestos organohalogenados lipofílicos de alta persistencia y biomagnificación. Sin embargo, la baja representación de agroquímicos de uso contemporáneo expone un vacío en la caracterización del riesgo metabólico asociado a exposiciones no persistentes y efectos sinérgicos, como el efecto coctel, en la etiología de la DMT2.

De los plaguicidas organoclorados, entorno a la lipofilicidad y bioacumulación, por su naturaleza lipofílica y resistentes a la degradación metabólica pueden acumularse durante décadas. Dentro de los mecanismos patogénicos de la DMT2 se encuentra la inflamación del tejido adiposo debido a la secreción de adipoquinas proinflamatorias (TNF – IL-6) así como por la inhibición de la síntesis de adiponectina. También ocurre una disfunción de las células beta del páncreas producidas por estrés del retículo endoplasmático y del estrés oxidativo mitocondrial, reduciendo la secreción de insulina. Por último, se encontró cambios en la oscilación receptores nucleares implicados en el transporte de glucosa (GLUT4) en tejido muscular y adiposo, por lo que actuaría como un antagonismo del receptor de estrógenos y AhR.

A pesar de que los plaguicidas organoclorados, como el *DDT*, *HCB* y *Lindano*, fueron prohibidos o restringidos con el Convenio de Estocolmo en 2001, representan más de dos tercios de toda la literatura evaluada (71%). Estos porcentajes se deben a la facilidad para medirlos en suero congelado en grandes biobancos históricos de países desarrollados, no obstante, representan una brecha de evidencia sobre la exposición real en la actualidad.

En la evaluación de la exposición química los artículos presentes en la matriz de extracción de datos abarcan tres dimensiones analíticas fundamentales: tipo de matriz biológica, método de laboratorio y categorización estadística de las concentraciones. La matriz biológica predominante corresponde al suero y plasma sanguíneo con un 80.6% (n = 25) de todos los estudios. La técnica analítica *Gold Standar* corresponde a la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas en sus distintas variantes, la cual, se utilizó en el 83.9% (n = 26) de las investigaciones. Finalmente, en la estratificación de la exposición los terciles (38.7%) y cuartiles (35.5%) constituyeron los métodos estadísticos preferidos para evaluar los niveles de exposición altos en contraste con los de referencia.

Tabla 12

Evaluación de la exposición química

Dimensión analítica de la exposición	**Cantidad de artículos**	**Porcentaje**	**Características metodológicas principales**
Matriz biológica (Biomarcadores)			
Suero sanguíneo	13	41.9%	Medición de organoclorados; requiere ajuste por lípidos totales.
Plasma sanguíneo	12	38.7%	Muestras congeladas en biobancos; requiere ajuste lipídico.
Tejido adiposo	3	9.7%	Representa el almacenamiento acumulativo real de COPs durante décadas.
Orina	2	6.5%	Utilizada para metabolitos de vida corta
Matriz combinada / algoritmo	1	3.2%	Cuestionario ponderado de uso y biomarcador
Método analítico de laboratorio			
Cromatografía de gases	26	83.9%	Alta sensibilidad y especificidad para agroquímicos organoclorados y volátiles.

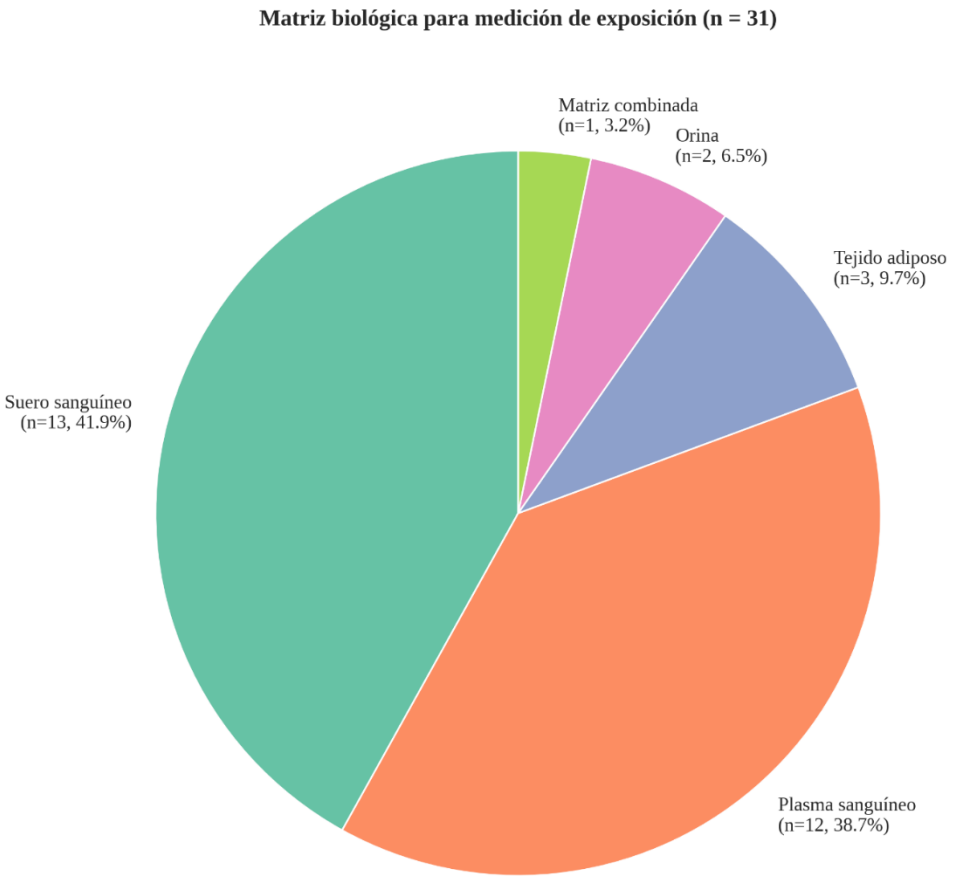
Cromatografía líquida	1	3.2%	Herbicidas, ésteres organofosforados
Métodos mixtos / inmunoensayo / algoritmos	4	12.9%	Evaluaciones secundarias o cuestionarios estandarizados de exposición
Categorización de la exposición			
Terciles	12	38.7%	Comparación del tercil superior (T3) con el grupo de referencia no expuesto (T1)
Cuartiles	11	35.5%	Evaluación de gradiente de dosis respuesta entre Q4 y Q1
Variable continua / logarítmica	8	25.8 %	Expresada por incremento en el rango intercuartílico

Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La tabla muestra el predominio de suero y plasma sanguíneo (80.6 combinado) junto a la cromatografía de gases (83.9%) confirma un estándar bioanalitico homogéneo y altamente sensible para medir contaminantes lipofílicos persistentes. No obstante, la variabilidad en la categorización de la exposición, distribuida entre terciles (38.7%), cuartiles (35.5%) y modelos continuos/logarítmicos (25.8%), introducen heterogeneidad en las escalas de contraste, por lo que se complica la comparación directa de los estimadores de efecto entre los estudios.

Figura 13

Matriz biológica de medición

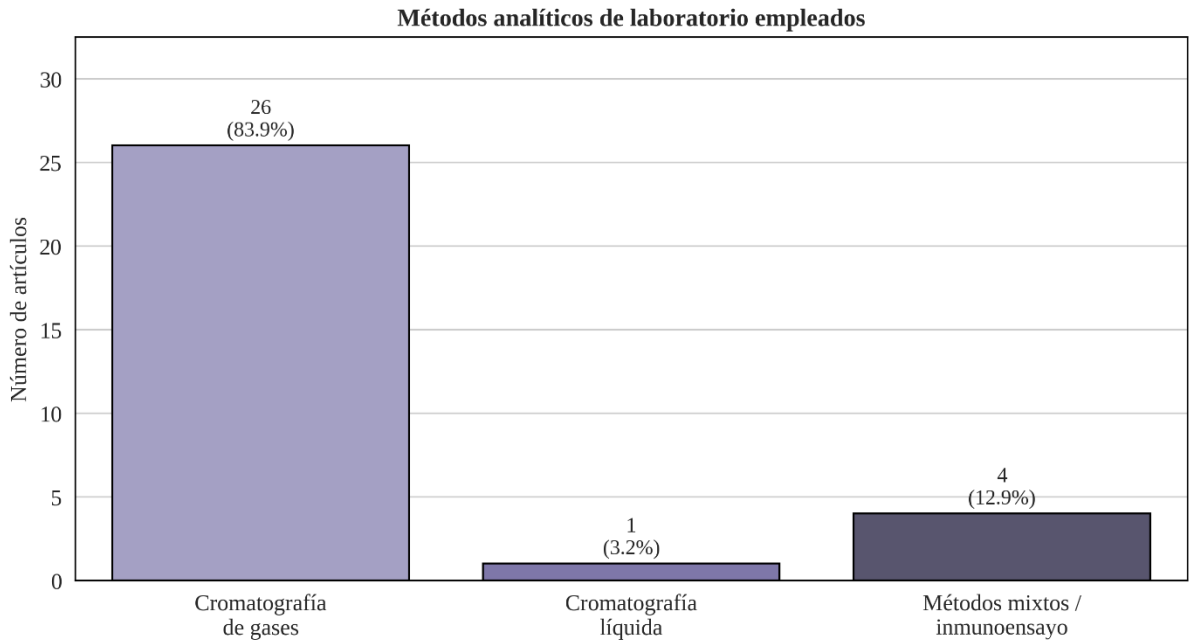


Elaborado por: Edison Jijón

Nota. Aunque el tejido adiposo (9.7% , $n = 3$) constituye el *gold standard* fisiológico para reflejar la carga corporal acumulada de plaguicidas a largo plazo, debido a su carácter invasivo, limita su adopción masiva en cohortes epidemiológicas. La escasa representación de matrices urinarias (6.5%) muestra la baja consideración de plaguicidas no persistentes de vida media corta en la etiología de la DMT2.

Figura 14

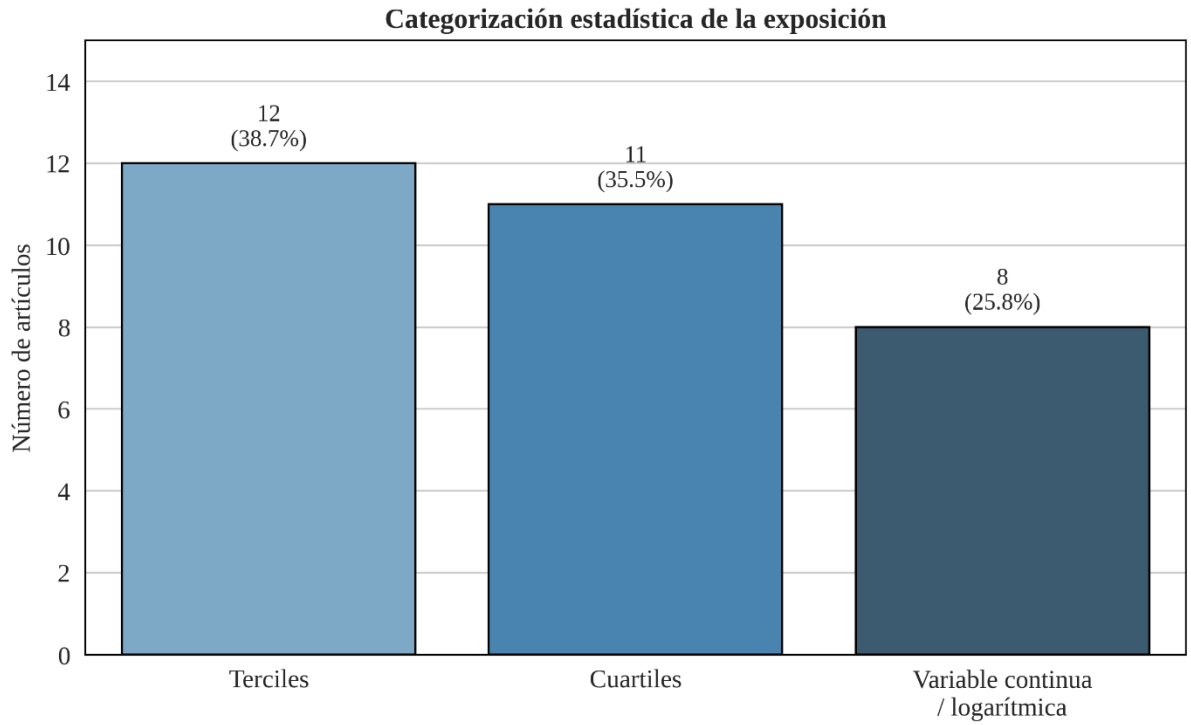
Métodos analíticos



Nota. La figura muestra el predominio de la cromatografía de gases (83.9%, n = 26) debido a su alta sensibilidad y especificidad para la separación e identificación de compuestos organohalogenados lipofílicos y volátiles en matrices biológicas. La reducida utilización de cromatografía líquida (3.2%, n = 1) y de métodos mixtos o inmunoensayos (12.9%, n = 4) refleja la menor proporción de estudios orientados a cuantificar metabolitos polares no persistentes u otras clases químicas de uso actual.

Figura 15

Categorización estadística de la exposición



Elaborado por: Edison Jijón

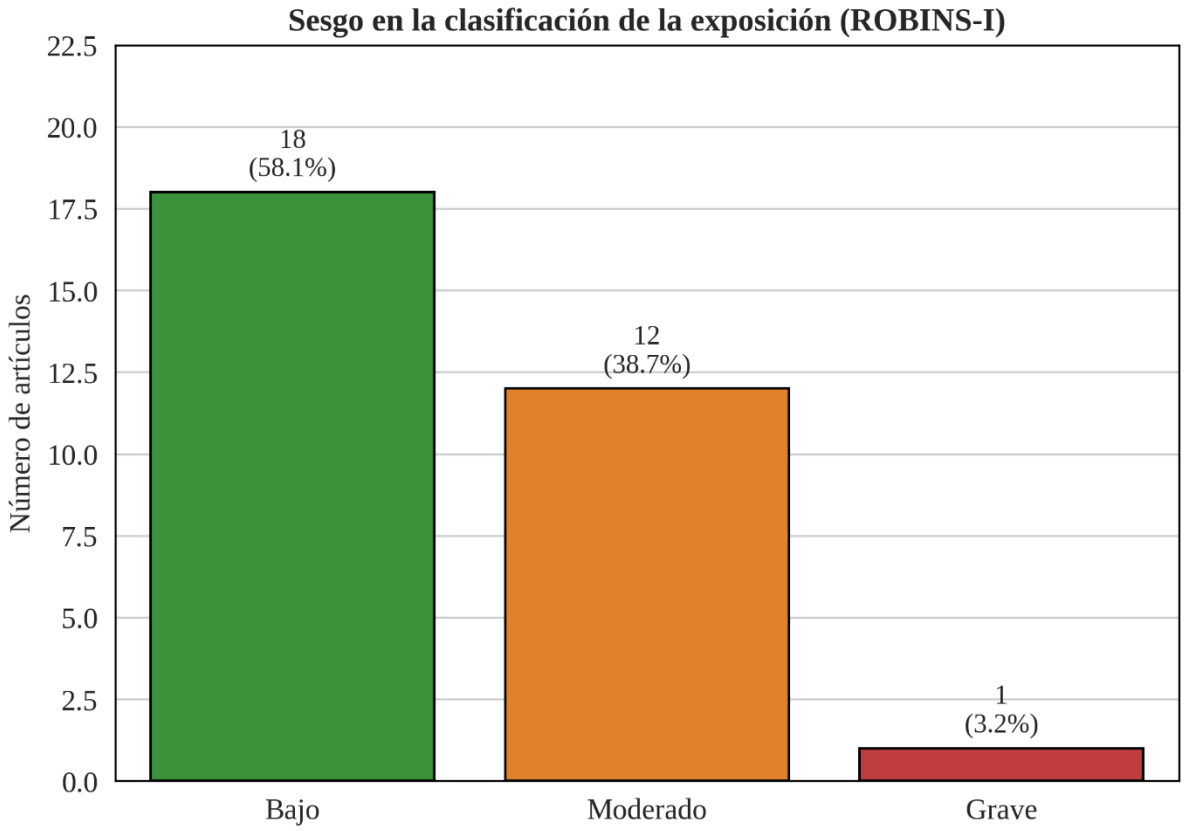
Nota. La categorización de la exposición a agroquímicos se distribuye heterogénea entre el uso de terciles (38.7%, n = 12), cuartiles (35.5%, n = 11) y variables continuas o logarítmicas (25.8%, n = 8). Esta diversidad metodológica introduce variabilidad en las escalas de comparación en la granularidad de los datos que se analizaron, lo que dificulta la síntesis directa de las medidas de asociación.

Al momento de analizar el sesgo en la clasificación de la exposición con ROBINS-I se encontró que 18 estudios tienen un riesgo bajo de sesgo (58.1%). Estos estudios utilizaron espectrometría de masas de alta resolución, ciega al estado de salud de los participantes, con duplicados internos y estandarización rigurosa por lípidos o creatinina. Se identificó 12 estudios con un riesgo moderado de sesgo (38.7%). Este tipo de investigaciones utilizaron una sola medición puntual en orina o sangre para evaluar las exposiciones crónicas, o con

porcentaje de muestras por debajo del límite de la detección. Por último, se identificó solo 1 artículo con un riesgo grave de sesgo (3.2%). Se llegó a esta conclusión de sesgo por el uso de una única muestra puntual de orina, no matutina, para clasificar la exposición a organofosforados de vida media muy corta.

Figura 16

Sesgo de clasificación de la exposición



Elaborado por Edison Jijón

Nota. La figura indica el predominio de las investigaciones con riesgo bajo de mala clasificación de la exposición (58.1%, n = 18) reflejando el riesgo metodológico asociado al uso de biomarcadores validados en fluido biológico y técnicas analíticas de alta precisión como la cromatografía de gases. Los estudios con riesgo moderado responden, principalmente, al uso

de mediciones puntuales no repetidas para evaluar exposiciones crónicas así como a variaciones en los protocolos de juste lipídico.

En los 31 artículos seleccionados para la matriz se evidencia una estandarización biomédica basada predominantemente en las guías internacionales de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los criterios dentro de las recomendaciones de ADA y OMS involucran las variables de glucosa en ayuno, *HbA1c* o la prueba de tolerancia a la glucosa, así como con la combinación de registros médicos y uso de hipoglucemiantes (74.2%, n = 23).

Tabla 13

Criterios diagnósticos de los estudios

Criterio diagnóstico y de evaluación para DMT2	**Cantidad de artículos**	**Porcentajes**	**Pruebas analíticas / fuentes de información utilizadas**
Estándar clínico directo (ADA / OMS)	12	38.7%	Glucosa en ayuno mayor a 126 mg/dL, HbA1c mayor a 6.5% o glucosa postprandial mayor a 200 mg/dL
Criterios ADA / OMS con registros médicos y de hipoglucemiantes	6	19.4%	Confirmación médica en la historia clínica de los pacientes, así como una prescripción activa de hipoglucemiantes como: metformina, sulfonilureas o insulina.

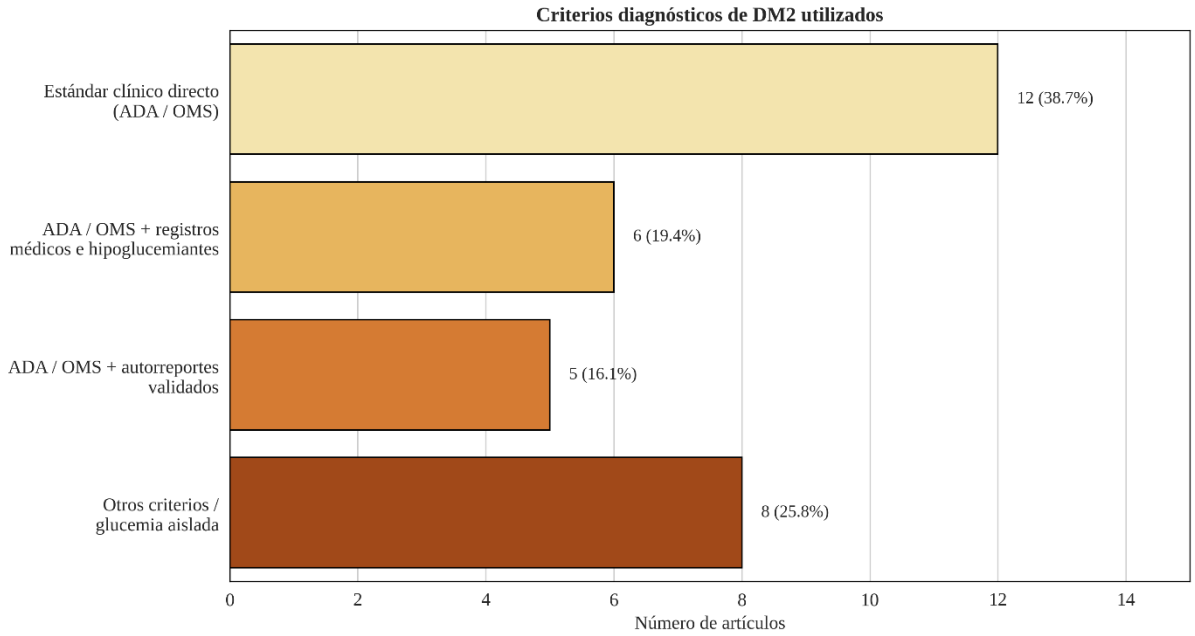
Criterios ADA / OMS y autorreportes validados	5	16.1%	Cuestionarios complementados y validados con registros de prescripción o llamadas de seguimientos
Autorreporte validado con cuestionario de módulo médico	4	12.9%	Módulos médicos autoadministrados en cohortes masivas
Otros criterios / glucemia aislada / no detallado	4	12.9%	Mediciones únicas de glucosa en ayunas o códigos de diagnóstico de CIE-10 sin confirmación de laboratorio
Total global	31	100%	31 artículos evaluados

Elaborado por: Edison Jijón

Nota. El uso de estándares clínicos estandarizados (ADA;OMS) o confirmaciones con historias clínicas y prescripción de fármacos hipoglucemiantes en mas del 58% de los estudios garantiza una alta validez diagnostica en la determinación del desenlace. Sin embargo, la inclusión de estudios sustentados en autorreportes validado o en códigos CIE-10 (41.9% combinado) podría ocasionar un sesgo de clasificación imprecisa al evento metabólico, lo cual debe ser ponderado al interpretar la heterogeneidad de los estimadores de riesgos acumulados.

Figura **17**

Criterios diagnósticos de los estudios



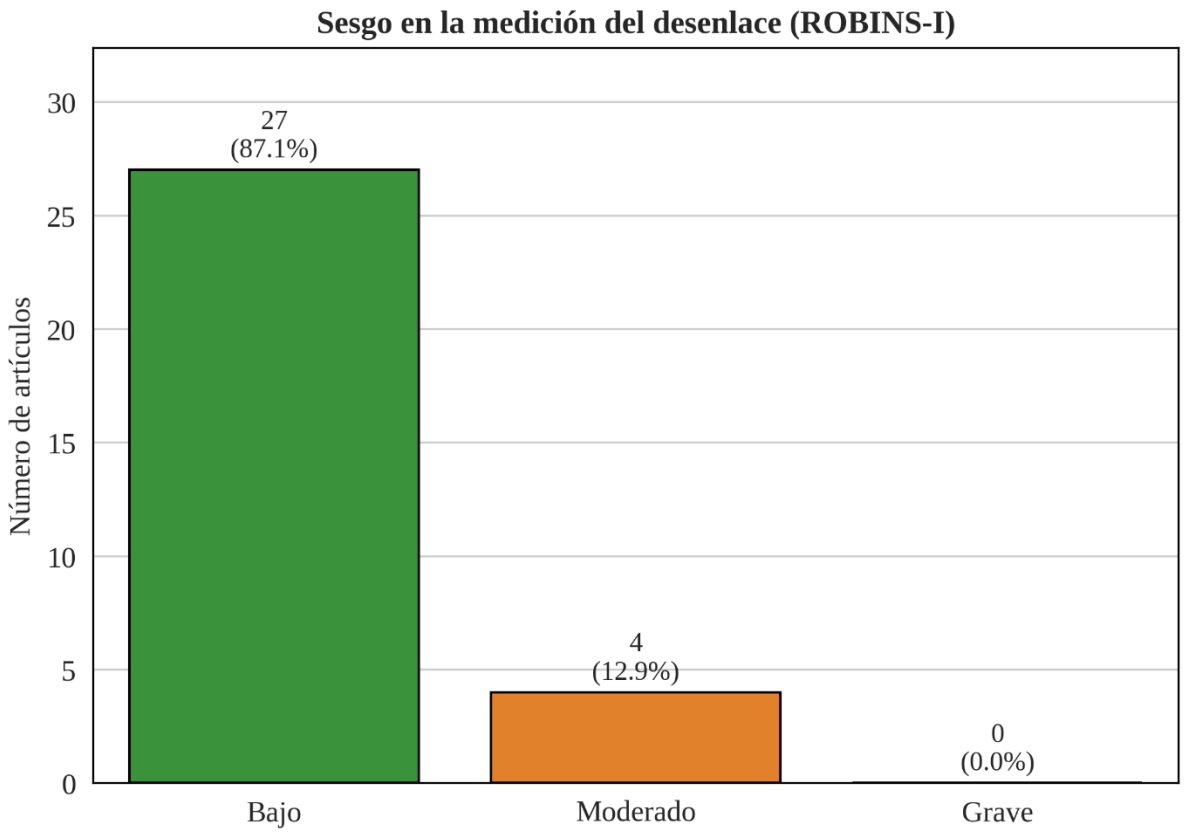
Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La proporción acumulada de criterio diagnósticos no analíticos o basados en mediciones de glucemia aislada (25.8%, $n = 8$) refleja una fuente potencial para el sesgo de clasificación imprecisa en la confirmación de la patología metabólica, aspecto a considerar en la ponderación de los hallazgos.

Al momento de evaluar el sesgo en la medición del desenlace utilizando ROBINS-I se encontró 27 artículos con un bajo riesgo de sesgo (87.1%). Los evaluadores del desenlace fueron independientes o ciegos en relación a los niveles de concentración de agroquímicos del participantes. Se encontró 4 artículos con riesgo moderado de sesgo (12.9%) donde el diagnostico se basó en autorreporte no anidados exhaustivamente o donde no se puede descartar por completo la clasificación errónea. Por último, no se encontró ningún artículo que presente un riesgo grave de sesgo.

Figura 18

Sesgo de medición del desenlace



Elaborado por: Edison Jijon

Nota. La prevalencia de estudios con riesgo de sesgo en la medición del desenlace (87.1%, *n* = 27) evidencia una alto rigor metodológico en la caracterización de la DMT2, espalado por los diagnósticos médicos, registros de prescripción y criterios objetivos de laboratorio.

En relación a las variables de confusión ajustadas se utiliza un ajuste multivariable para controlar factores sociodemográficos, antropométricos, conductuales y metabólicos ya que estos pueden ser confusores entre la exposición a agroquímicos y la incidencia o prevalencia de DMT2.

Tabla 14

Variables de confusión

Variable de confusión ajustada	Cantidad de artículos	Porcentaje	Justificación biológica y epidemiológica del ajuste.
Edad	29	93.5%	Se considera importante por el incremento del riesgo de DMT2 con la edad y al efecto de acumulación bioincercial de agroquímicos a lo largo de la vida
Índice de masa corporal (IMC)	26	83.9%	Principal factor fisiopatológico confuso. Se podría determinar la resistencia a la insulina, así como el volumen de distribución lípidos de contaminante.
Sexo / género	23	74.2%	Control de variaciones dimórficas en la composición corporal, distribución de tejido graso y el perfil de hormonas
Tabaquismo	20	64.5%	Marcador de estilo de vida que puede ser inductor de estrés oxidativo y distribución endotelial en las células beta del páncreas.

Consumo de alcohol	15	48.4%	Ajustador se sensibilidad a la insulina hepática, así como patrones de estilo de vida metabolizados en el hígado
Nivel socioeconómico / educativo	14	45.2%	Determinantes sociales de la salud, dieta, acceso a atención médica y grado de exposición ocupacional
Antecedentes familiares de diabetes	14	45.2%	Controla la predisposición genética subyacente e historia familiar de disfunción metabólica
Lípidos totales (colesterol y triglicéridos)	13	41.9%	Corrección fisiocinética para evitar sobrestimar exposiciones en sangre por plaguicidas lipofílicos
Actividad física	12	38.7%	Modular primario de la captación de glucosa por GLUT4 en el tejido muscular
Raza / etnia	7	22.6%	Ajuste por disparidades raciales en vulnerabilidad metabólica, así como una exposición ambiental acumulativa
Factores ginecobstetricos y hormonales	4	12.9%	Estado menopáusico, lactancia y reemplazo hormonal que podría altera la

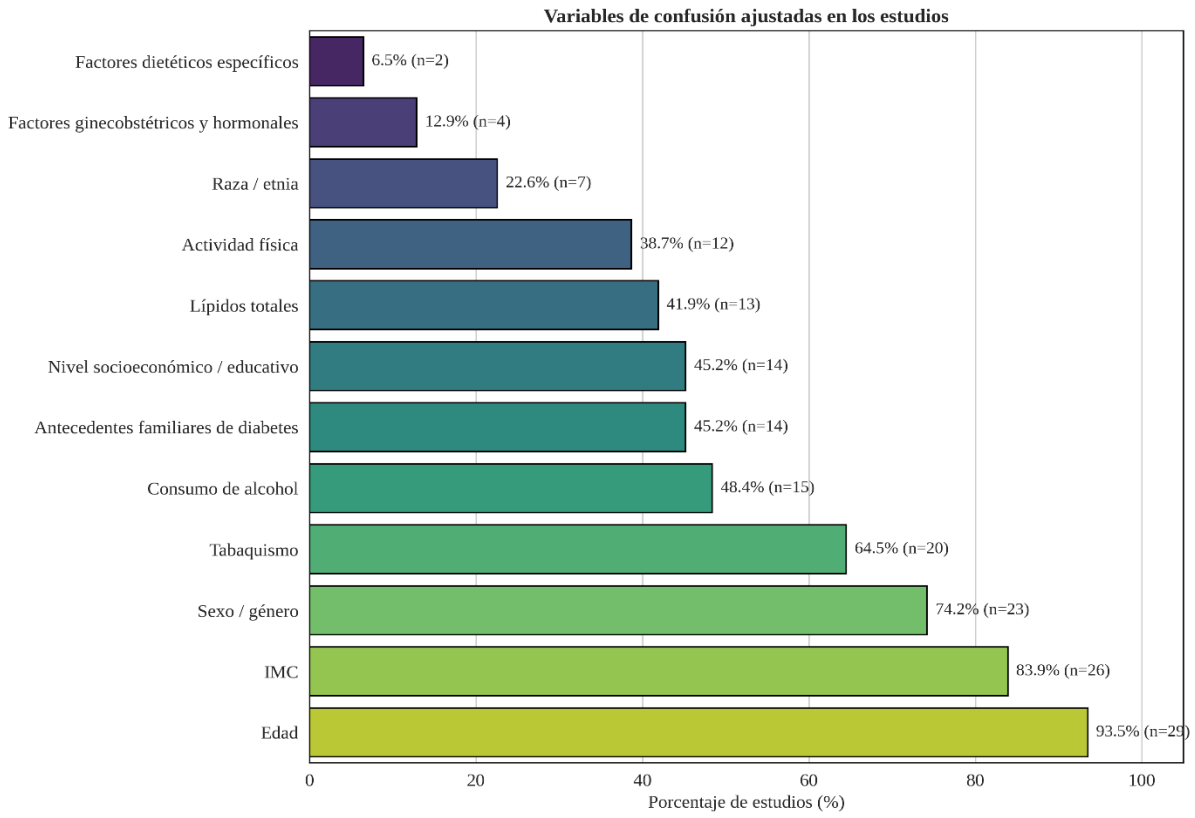
			cinética de contaminantes persistentes
Factores dietéticos específicos	2	6.5%	Ingesta de calorías totales
Total global de estudios	31	100%	31 artículos evaluados

Elaborado por: Edison Jijón

Nota. El ajuste por variables demográficas y antropométricas fundamentales, edad (93.5% e IMC 83.9%) fortalece la validez interna de los estimadores agregados al aislar los principales factores de confusión metabólicos. Sin embargo, la mejor frecuencia de ajuste por lípidos totales (41.9%) y factores dietéticos (6.5%) sugiere el potencial de confusión residual por distribución lipídica en sangre y hábitos nutricionales.

Figura 19

Variables de confusión ajustadas en los estudios



Elaborado por: Edison Jijón

Nota. El ajuste por covariables centrales de edad e IMC asegura un control adecuado de los determinantes de riesgo no modificables y fitopatológicos directos de la DMT2. Sin embargo, se observa una brecha en el control de confusores claves como lípidos totales, evidenciando una limitación metodológica recurrente. La baja tasa de ajuste por dieta (6.5%) sugiere que la influencia de los patrones alimentarios sobre el riesgo metabólico no ha sido aislada en la mayoría de los modelos primarios.

Tabla 15

Riesgo de sesgo de los estudios

Niveles de riesgo (ROBINS-I)	**Cantidad**	**Porcentajes**	**Criterios de clasificaciones y razones metodológicas**
Bajo riesgo	1	3.2%	Ajuste multivariable completo por todos los confusores con medición precisa.
Moderado riesgo	25	80.6%	Ajuste por los confusores principales, pero con omisión de algunas covariables residuales como antecedentes familiares, dieta o actividad física
Grave de riesgo	5	16.1%	Omisión crítica de ajustadores claves como el índice de masa corporal o los lípidos totales y análisis limitados a modelos crudos o estratificaciones simples

Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La prevalencia predominante de estudios con riesgo moderado de sesgo por confusión (80.6% n = 25) refleja que la mayoría de las investigaciones abordan adecuadamente los principales factores de confusión primarios, pero omiten covariables de estilo de vida o antecedentes genéticos. La presencial de un 16.1% de investigaciones con riesgo grave resulta una limitación sustancial derivada de la falta de ajuste por variables fisiológicas clave, lo que podría sobreestimar o distorsionar las asociaciones reportadas.

En los 31 artículos que se utilizaron en la matriz de extracción de datos, la asociación entre la exposición a agroquímicos y el riesgo de DMT2 se cuantificó predominante a través de Odds Ratio (OR) (77.4%), Hazard Ratio (HR) (6.5%) y Riesgo Relativo (RR) (3.2%). Los estimadores de riesgo (OR, RR, HR) se presentan clasificados según el diseño primario del estudio. No se deben comparar directamente entre sí como medidas idénticas de efecto. El OR tiende a sobreestimar el riesgo relativo en estudios con incidencias o prevalencias elevadas de DMT2.

Tabla 16

Hallazgos claves en medidas de asociación

Autor y año de publicación	Hallazgo clave	Descripción
		Muestra un RR = 1.31 (IC 95% : 1.20 – 1.43)
Parks et al. (2026)	Consistencia en grande cohortes poblacionales	Los participantes expuesto a niveles elevados de *DDT* presentan un incremento del 31% en el riesgo relativo de desarrollar DMT2 de forma incidente en comparación

		con la categoría de baja exposición. Gran tamaño muestral, 29527 sujetos, y elevado número de eventos, 3847, la estimación se considera como altamente precisa, reflejada en su intervalo de confianza de 1.20 a 1.43
Barrios-Rodríguez et al. (2021)	Evaluación de incidencia y densidad de riesgo	Muestra un HR = 2.85 (IC 95% : 1.15 – 7.08) La magnitud del efecto aumentó después del control multivariable, pasando de una HR crudo de 2.42 a un HR ajustado de 2.85. Por lo tanto, se evidencia la presencia de una confusión negativa inicial que enmascaraba parte del verdadero riesgo biológico del agente contaminante. Los sujetos en la categoría más alta de exposición mostraron una tasa de incidencia y veces mayor de desarrollar DMT2 a lo largo del tiempo del seguimiento en relación al grupo de referencia.
Wu et al. (2013)	Efecto en exposiciones a Hexaclorobenceno (*HCB*)	Muestra un OR = 3.59 (IC 95% : 1.49 – 8.64) Las personas expuestas al tercil superior tuvieron 3.59 veces más probabilidades de padecer DMT2 en relación con las del primer tercil. La magnitud del riesgo se eleva progresivamente según el aumento a la carga corporal del agroquímicos (

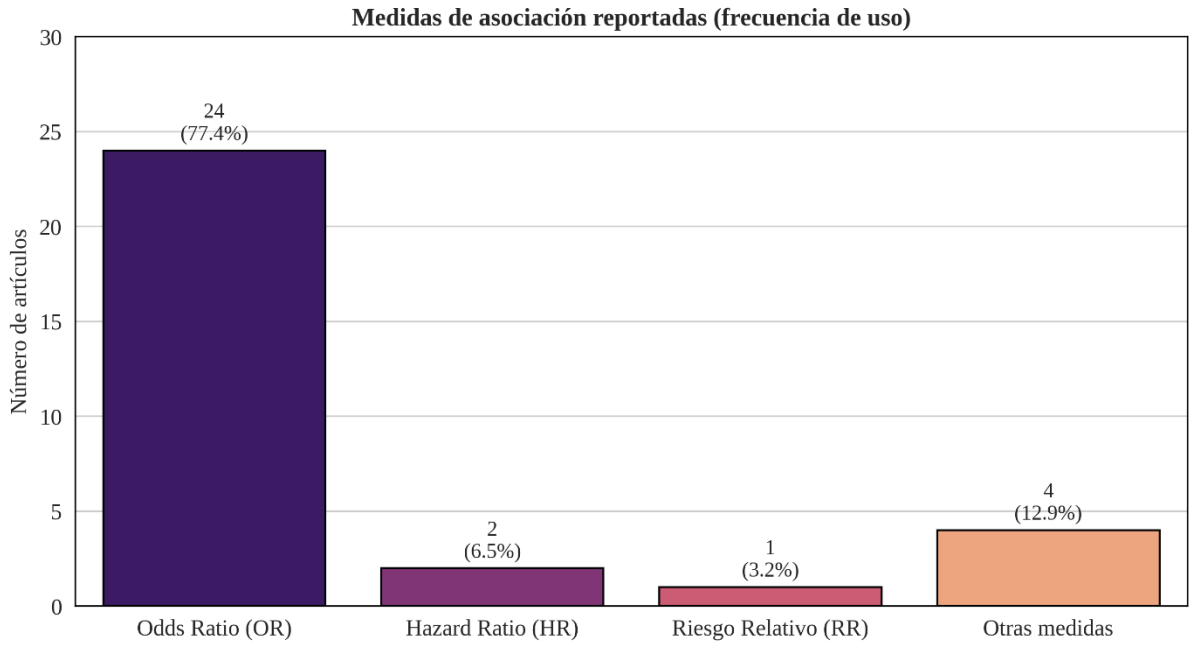
	T1 = 9/355 , T2 = 16/350 , T3 = 23/342)

Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La síntesis de los hallazgos en estas cohortes representativas demuestra de forma esquemática un incremento significativo en la probabilidad y tasa de incidencia de desarrollar DMT2 ante exposiciones elevadas de agroquímicos organoclorados. Se destaca el impacto del control multivariable evidenciado en el estudio de Barrios-Rodríguez et al. (2021) donde el ajuste de covariables reveló un efecto de confusión negativa, amplificando la magnitud del riesgo real.

Figura 20

Medidas de asociación reportadas



Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La medida de asociación predominantemente por las investigaciones evaluadas es el Odds ratio, presente en el 77.4% de las publicaciones (n = 24). La marcada prevalencia de

estimadores de tipo OR evidencia una dependencia de los modelos de regresión logística binomial, lo que representaría un reto metodológico para la conversión unificada de métricas al estimar efectos globales en síntesis cuantitativas y metanálisis.

La relevancia clínica y epidemiológica de la evidencia se mide a través de su capacidad para demostrar que los agroquímicos orgánicos persistentes no solo actúan como biomarcadores pasivos, sino como factores de riesgo causales y modulantes de los cambios metabólicos, así como para el desarrollo de DMT2.

Tabla 17

Relevancia clínica y epidemiológica

Autor y año de publicación	Hallazgo clave	Descripción
Parks et al. (2026)	Impacto poblacional y carga epidemiológica	Se trató de una muestra de 29527 agricultores, registró 3847 casos de DMT2. Muestra una RR = 1.31 que implicaría un alto riesgo atribuible poblacional. Confirma que la exposición acumulativa de origen profesional/ambiental es un factor de riesgo modificable independiente que debería considerarse en la anamnesis clínica.
Wei et al. (2024)	Inferencia causal y el efecto coctel de mezclas químicas	Usó variantes genéticas como variables instrumentales aportando evidencia de relación causal unidirigida Demostró que la mezcla combinada de organoclorados multiplicó el

		riesgo casi por tres (OR = 2.92) Se demuestra de manera clínica el efecto sinérgico aditivo donde la exposición simultánea a múltiples plaguicidas a dosis bajas potencia la toxicidad pancreática y la lipotoxicidad.
Lee et al. (2011)	Dosis-respuesta no monotónica y toxicidad celular	Reporta un OR = 5.10 para niveles elevados de *p, p'-DDE* El estudio indica curvas dosis-respuesta no monotónicas, donde las concentraciones bajas o intermedias en suero produces una alteración desproporcionada en la señalización de insulina y en la secreción de adipocinas Demuestra que no existe un umbral seguro para contaminantes bioacumulables ya que los niveles basales en sangre desencadenan un riesgo 5 veces mayor de DMT2 a largo plazo

Elaborado por: Edison Jijón

Nota. El análisis de las evidencias mecánicas y poblacionales evidencia que los agroquímicos organoclorados no actúan como exposiciones aisladas, sino que actúan con dinámicas de inferencia endocrina compleja. El uso de aleatorización Mendeliana en el estudio de Wei et al. (2024) sustenta una relación de causalidad directa, resaltando que la coexposición a mezclas de compuestos organoclorados induce a la sinergia tóxica sobre la célula beta y la lipotoxicidad sistémica.

El peso metodológico de los estudios de la matriz de extracción de datos determina el grado de certeza y la validez interna para inferir la relación causal entre los disruptores endócrinos con la DMT2. Para las estimaciones puntuales se pondera el diseño del estudio, el tamaño muestral y el riesgo global de sesgo con ROBINS-I.

Tabla 18

Grado de certeza para la relación causal

Autor y año de publicación	Hallazgo clave	Descripción
Wei et al. (2024)	Máximo peso causal mediante triangulación metodológica.	El estudio tiene el nivel más alto de validez de toda la matriz de extracción de datos. Utiliza Aleatorización Mendeliana. Los alelos genéticos actúan como ensayos clínicos aleatorizados naturales, por lo que se elimina la confusión socioeconómica o de estilo de vida y, al mismo tiempo, descartando la causalidad reversa. Obtiene un resultado de riesgo de sesgo moderado por el corte transversal de la matriz biomédica observacional complementaria, pero con máximo peso científico para respaldar la relación biológica y causal.
Parks et al. (2026)	Máximo peso epidemiológico y precisión muestral	Presenta la mayor precisión y potencia estadística de todas las investigaciones (n = 29527)

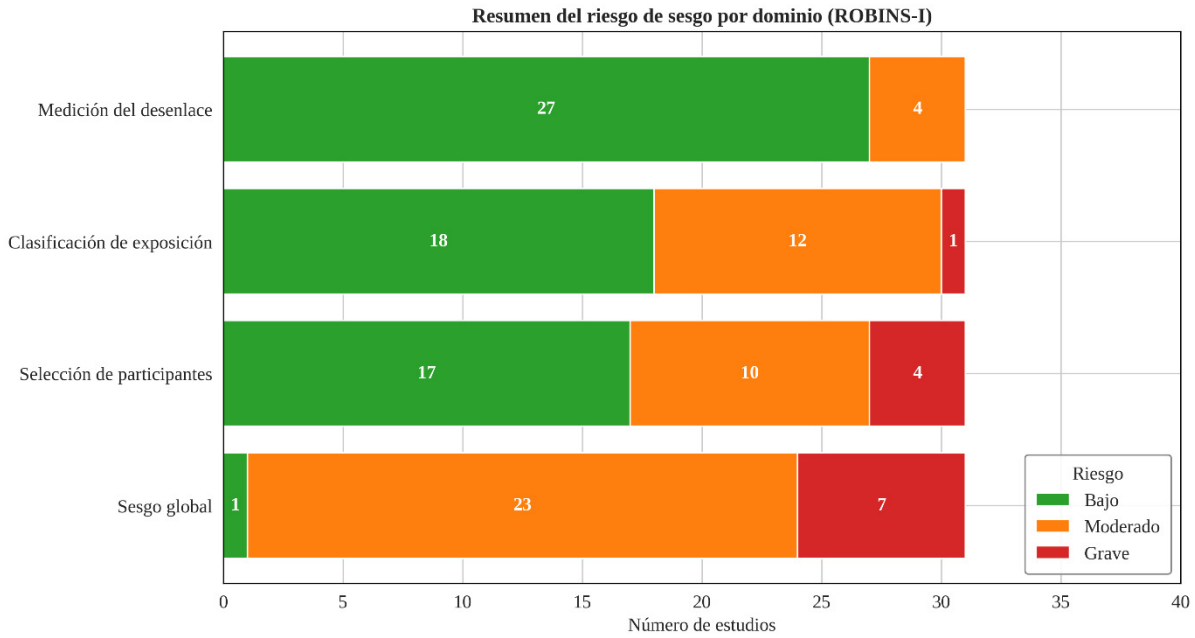
		El diseño prospectivo garantiza que la medición de la exposición precedió al diagnóstico de DMT2 en un espacio temporal de años. Obtiene un riesgo de sesgo moderado. Su intervalo de confianza es estrecho (RR = 1.31; IC 95%: 1.20 – 1.43) otorgándole un alto peso ponderado en las estimaciones meta-analíticas
Meek et al. (2019)	Limitaciones por diseño retrospectivo y sesgo de clasificación	Presenta el menor peso relativo. Es una cohorte retrospectiva (n = 300) y existe un sesgo de memoria y falta de control preciso sobre el momento de inicio de la disfunción metabólica en relación con la toma biológica. Tiene un riesgo de sesgo grave por la presencia de confusores no medido y la variabilidad de la vida media de los compuestos. (OR = 1.597; IC 95%: 1.060 – 2.408)

Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La jerarquización de la evidencia disponible revela una variabilidad en la validez interna y la precisión analítica de los estudios evaluados. La inclusión de aleatorización Mendeliana por Wei, et al. (2024) proporciona el mayor soporte causal al mitigar la confusión residual y la causalidad reversa. Grandes cohortes prospectivas como la de Parks et al. (2026) aportan una elevada precisión muestral e inferencia temporal sólida, otorgándoles un puesto prestigioso en las síntesis cuantitativas

Figura 21

Riesgo de sesgo por dominio



Elaborado por: Edison Jijón

Nota. El análisis por dominios de la herramienta ROBINS-I evidencia una alta validez metodológica en la medición del desenlace (87.1% bajo riesgo) y la clasificación de la exposición (58.1% bajo riesgo). Sin embargo, el sesgo global está dominado por la categoría de riesgo moderado (74.2%, n = 23 y grave (22.6%, n = 7) con solo un estudio con bajo riesgo (3.2%, reflejando el impacto acumulado del sesgo de selección y la confusión residual en la calidad general de la evidencia.

En el análisis de medidas de asociación epidemiológicas de los estudios representativos se reporta, principalmente, tres tipos de métricas de riesgo: Odds Ratio, Hazard Ratio y Riesgo Relativo. Existe un predominio en diseños de casos y controles y cohortes con regresión logística (77.4% de los artículos de la matriz de extracción de datos).

Tabla 19

Hallazgo representativo en métricas de riesgo

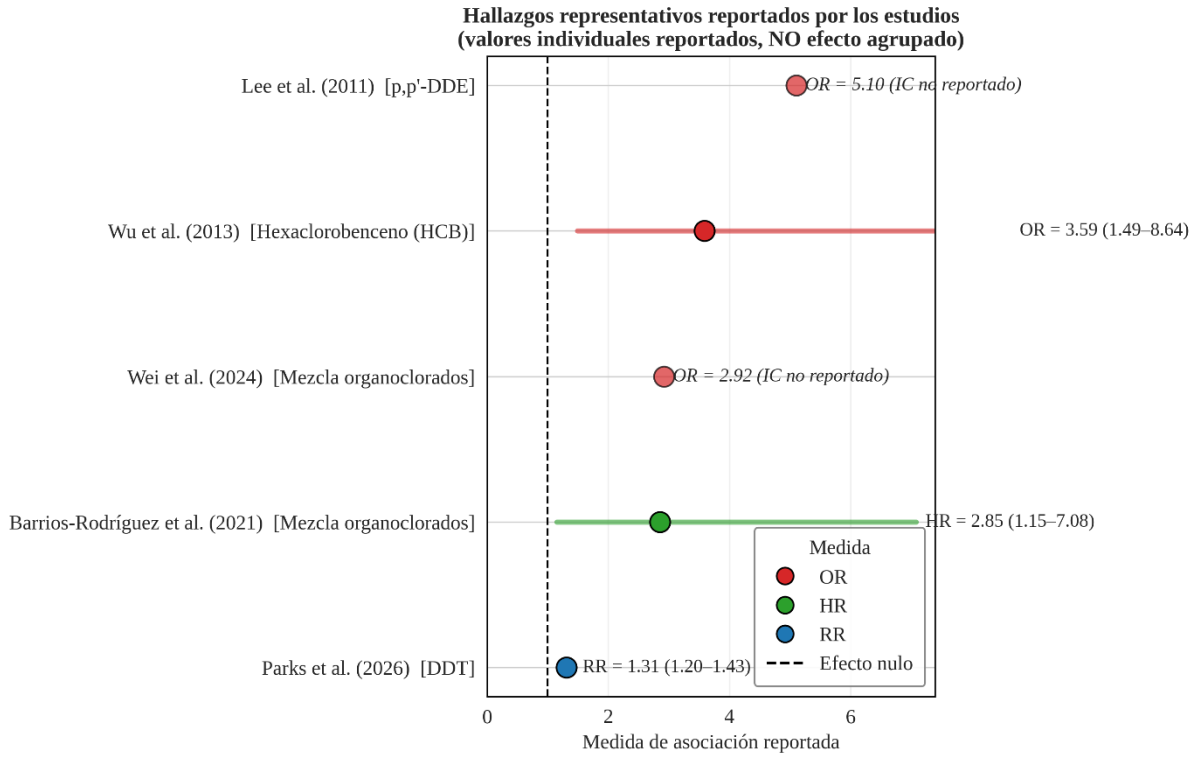
Autor y año de publicación	Hallazgo clave	Descripción
Parks et al. (2026)	Riesgo Relativo	La precisión de la estimación del RR es la más alta de la matriz de extracción de datos (IC 95%: 1.20 – 1.43)
Barrios-Rodríguez et al. (2021)	Hazard Ratio	Toma en cuenta la variable tiempo hasta el evento La métrica ajustada (HR = 2.85) superó la métrica cruda (HR = 2.42) indicando que las covariables de confusión mitigaba la asociación real en el análisis univariado.
Wu et al. (2013)	Odds Ratio	La categorización de la variable en terciles permitió verificar que la medida de asociación creció progresivamente entre los terciles.

Elaborado por: Edison Jijón

Nota. El análisis de los estimadores epidemiológicos resalta como la elección de la métrica influye en la precisión e interpretación del riesgo de DMT2 por agroquímicos. Mientras que Parks et al. (2026) logran una alta precisión puntual mediante el riesgo relativo, Barrios-Rodríguez et al. (2021) capturan la incidencia con el Hazard Ratio, revelando además el impacto del ajuste multivariables sobre la confusión latente. Finalmente, la estratificación por terciles en estimadores confirman un gradiente dosis-respuesta ascendente.

Figura 22

Hallazgos representativos reportados por los estudios



Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La figura muestra que todas las estimaciones puntuales se ubican a la derecha de la línea de efecto nulo (valor = 1.0) confirmando un riesgo incrementando de DMT2 ante la exposición a agroquímicos organoclorados. Las medidas oscilan desde un RR = 1.31 (IC 95%; 1.20 – 1.43) para *DDT* hasta un OR = 5.10 para *p, p'-DDE* reflejando heterogeneidad según compuesto, el diseño y la métrica epidemiológica que se usa.

Tabla 20

Síntesis del intervalo de confianza

Autor y año de publicación	Hallazgo clave	Descripción
Parks et al. (2026)	Consistencia muestral y alta precisión	El estudio indica (ΔIC = 0.23) Estrechez de intervalo de (1.20 a 1.43) La exposición d *DDT* incrementa en al menos 20% el riesgo relativo de DMT2 y en un escenario adverso un 43%
Wu et al. (2013)	Impacto de eventos moderados en la precisión	El estudio indica (ΔIC = 7.15). La estimación puntual es OR = 3.59 y el intervalo de confianza se extiende desde 1.49 hasta 8.64 El límite inferior (1.49) confirma significativamente un aumento mínimo de 49% de probabilidades de enfermar, la amplitud superior (8.64) indica incertidumbre de estimación de Ors en subgrupos con pocos eventos por categorización de exposición.
Barrios-Rodríguez et al. (2021)	Incertidumbre en muestras reducidas	El estudio indica (ΔIC = 5.93). La tasa de riesgo puntual es alta (HR = 2.85) pero el rango plausible se encuentra entre 1.15 y 7.08

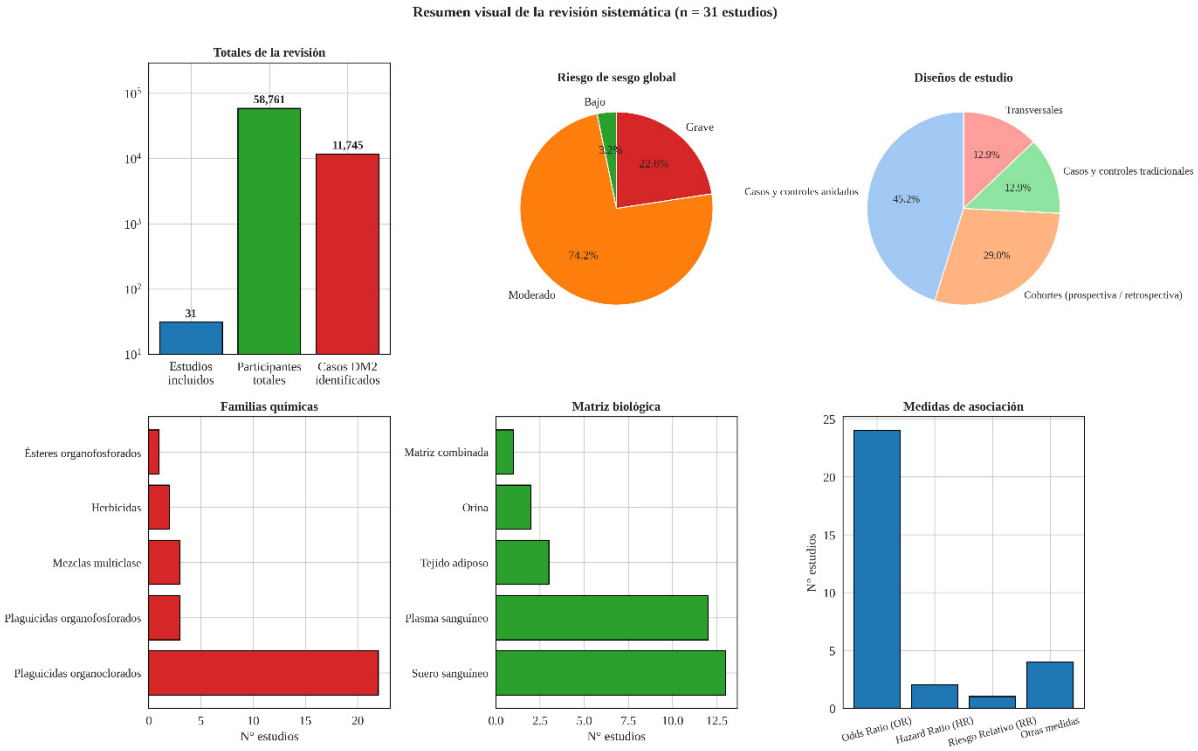
Elaborado por: Edison Jijón

Nota. La amplitud del intervalo de confianza (ΔIC) refleja la precisión estadística de las estimaciones puntuales. El estudio de Parks et al. (2026) presenta la mayor precisión (ΔIC = 0.23) confirmando de manera sólida un incremento de riesgo entre 20% y 43%. En contraste,

el estudio de Wu et al. (2013) y Barrios-Rodríguez et al. (2021) muestran mayor dispersión (ΔIC = 7.15 y 5.93 respectivamente) lo que denota una mayor incertidumbre vinculada al tamaño muestral o a la estratificación de exposición, aunque todos los rangos plausibles se mantienen por encima de la unidad.

Figura 23

Resumen visual



Elaborado por: Edison Jijón

Nota. El resumen metodológico y poblacional abarca 31 estudios incluidos, sumando un total de 58761 participantes y 11745 casos de DMT2. Con respecto a la calidad metodológica, el 74.2% de las investigaciones presentó riesgo de sesgo moderado, el 22.6% riesgo grave y solo el 3.2% bajo riesgo. Predominaron los diseños de casos u controles anidados (45.2% y cohortes (29%). Las características químicas y biológicas y la familia más evaluada de la de plaguicidas organoclorados (n > 20) utilizando principalmente suero y plasma sanguíneo como matrices

biomédicas, siendo el Odds Ratio (OR) la medida de asociación epidemiológica más frecuente (n = 24).

DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática evalúa la evidencia científica disponible sobre la asociación entre la exposición a agroquímicos con capacidad de disrupción endócrina con la incidencia o prevalencia de DMT2 en humanos. Los resultados sugieren una asociación entre determinadas exposiciones y la diabetes mellitus tipo 2; sin embargo, la heterogeneidad y el riesgo de sesgo limitan las inferencias causales. El análisis de los resultados revela que la magnitud de asociación no varía según la familia química, sino que estas se encuentran profundamente condicionada por la calidad metodológica de los estudios primarios, la precisión analítica en la medición de biomarcadores y en el diseño epidemiológico utilizado.

El resultado más contunde de la síntesis proviene de investigaciones que integraron diseños prospectivos a gran escala, así como métodos de triangulación genético-observacional. El estudio de Wei et al. (2024) representa el estudio con más alto nivel de validez interna en la literatura científica avanzada. Al utilizar un diseño de caso-cohorte, combinado con Aleatorización Mendeliana, los autores demostraron que la asociación entre los biomarcadores de exposición y la alteración de la homeostasis de la glucosa no están sujetas a una causalidad reversa y tampoco al sesgo de confusión socioeconómica tradicional, debido, principalmente, a que las variantes genéticas instrumentales proceden al desarrollo del fenotipo metabólico (Wei et al., 2024).

El estudio de Parks et al. (2026), cohorte prospectiva, aporta la mayor precisión y potencia estadística del presente trabajo (n = 29527 participantes y 3847 casos incidentes de DMT2). La estrechez en su intervalo de confianza (RR= 1.31; IC 95%: 1.20 – 1.43) y, de igual manera, su evaluación estandarizada a través del *Agricultural Health Study* reducen notablemente el error muestral y el sesgo de atrición (Parks et al., 2026). Los hallazgos confirman que los individuos con alta exposición acumulada a compuestos organoclorados,

como el *p, p'-DDT*, presentan un riesgo del 31% para desarrollar DMT2 a largo plazo (Parks et al., 2026).

Por otra parte, el análisis de los estudios con un menor peso metodológico, como el trabajo de Meek et al., (2019), indica que las limitaciones en los diseños influyen en la variabilidad de las estimaciones (n = 300, ROBINS-I: riesgo grave). Los estudios retrospectivos y transversales mostraron intervalos de confianza considerablemente amplios (OR = 1.597; IC 95%: 1.060 – 2.408) explicados por datos faltantes en los registros históricos, mediciones únicas de exposición en suero y una capacidad de establecer con claridad la secuencia temporal entre la exposición al químico y el inicio clínico de la disfunción pancreática (Meek, et al., 2019).

Las investigaciones prospectivas con un tamaño muestral moderado, como las realizadas por Wu et al. (2013) y Barrios-Rodríguez et al. (2021), indican magnitudes de efecto más elevadas (OR = 3.59 y HR = 2.85), respectivamente. Sin embargo, sus intervalos de confianza son más anchos (IC 95%: 1.49 – 8.64 y IC 95%: 1.15 – 7.08) lo que indicaría un impacto de un menor número absoluto de casos incidentes sobre la precisión de la muestra (Barrios-Rodríguez et al., 2021; Meek et al., 2019; Parks et al., 2026; Wei et al., 2024 & Wu et al., 2013).

Al interpretar la fuerza de la asociación observada en la literatura, es importante distinguir entre la naturaleza matemática de las diferentes métricas reportadas. Las estimaciones puntuales más elevadas en la revisión alcanzaron un OR= 5.10 para *p, p'-DDE* en estudios de casos y controles, mientras que en cohortes prospectivas el riesgo máximo se estimó mediante RR= 1.31 (IC 95%: 1.20 – 1.43) para DDT.

Esta disparidad cuantitativa no debe interpretarse de forma errónea como una contradicción o un efecto uniforme sin considerar la métrica subyacente. Matemáticamente, un OR= 5.10 no equivale a un RR= 5.10, dado que el OR tiende a magnificar la fuerza de la asociación en estudios de casos y controles cuando la proporción del evento es elevada. La variación entre los estimadores refleja también diferencias en la matriz biológica analizada, la estratificación del grado de exposición y el rigor del ajuste por confusores lipídicos clave.

Los hallazgos que se encontraron en el capítulo de resultados concuerdan con los mecanismos fisiopatológicos descritos en la literatura científica, en especial en el área toxicológica y metabólica:

- Los insecticidas organoclorados y organofosforados promueven la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y alteran la señalización de la insulina al inhibir la fosforilación de sustratos del receptor (IRS – 1). El estrés del retículo endoplasmático produciría una disfunción de la célula beta del páncreas (Lee et al., 2011; Wu et al. 2013);
- La acción agonista/antagonista sobre los receptores nucleares alteran la lipogénesis hepática y la captación periférica de glucosa (Barrios-Rodríguez et al., 2021; Parks et al., 2026);
- La exposición real en humano a compuestos químicos con capacidad de disrupción endócrina no ocurre de manera aislada. La evaluación simultánea de mezclas muestra un efecto sinérgico o aditivo (OR de mezcla = 2.92 vs. OR individual = 1.5), superando de esta manera lo límites de toxicidad identificados para un solo compuesto (Wei et al., 2024).

Al ponderar el conjunto de la evidencia generada por los 31 estudios incluidos, es preciso señalar que los resultados sugieren una asociación entre determinadas exposiciones y

la diabetes mellitus tipo 2; sin embargo, la heterogeneidad y el riesgo de sesgo limitan las inferencias causales. Si bien se identificaron gradientes de riesgo consistentes para compuestos organoclorados y posibles dinámicas no monotónicas, las limitaciones a los diseños observacionales analizados mediante la herramienta ROBINS-I impiden atribuir una relación causal directa sin el respaldo complementario de estudios de aleatorización mendeliana.

Limitaciones ´

- Presencia de heterogeneidad metodológica inherente a la diversidad de matrices biológicas utilizadas para determinar los niveles de agroquímicos: suero lipídico, plasma y orina.
- Falta de estudios prospectivos que evalúen directamente el impacto de agroquímicos de última generación, como neonicotinoides, en comparación con los compuestos organoclorados que son históricamente prohibidos pero persistentes en el ambiente.

CONCLUSIONES

Existe una asociación positiva entre la exposición a agroquímicos disruptores endócrinos (con predominio de la familia de los organoclorados como *DDT, HCB* y *p, p'-DDE*) y el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2. Esta asociación se respalda mediante la cuantificación válida de biomarcadores en suero y plasma sanguíneo.

La consistencia metodológica del cuerpo de evidencia analizado es moderada. La evaluación mediante ROBINS-I determinó que el 74.2% de los estudios presenta un riesgo de sesgo moderado y el 22.6% un riesgo grave. Las principales fuentes de vulnerabilidad radican en el ajuste incompleto por confusores lipídicos y la falta de estandarización en la categorización de la exposición.

La certeza de la evidencia indica incrementos persistentes en la probabilidad y tasa de riesgo de DMT2 (OR, HR y RR > 1.0) No obstante, las magnitudes varían ampliamente según la métrica empleada (desde un RR= 1.31 hasta un OR= 5.10), identificándose patrones de respuesta no monotónica y efectos sinérgicos en mezclas químicas que impiden asumir un efecto lineal o uniforme.

En conjunto, los resultados sugieren una asociación entre determinadas exposiciones a agroquímicos y la diabetes mellitus tipo 2; sin embargo, la heterogeneidad y el riesgo de sesgo limitan las inferencias causales directas.

RECOMENDACIONES

Impulsar el desarrollo de cohortes prospectivas longitudinales y priorizar el uso de aleatorización Mendeliana, de dos muestras o multivariable, para eliminar la confusión residual y la causalidad reversa. Abandonar la evaluación en un solo punto temporal y adoptar mediciones serias en sangre/suero estandarizadas por espectrometría de masas. De igual forma, es fundamental aplicar modelos estadísticos avanzados para mezclas de plaguicidas para reflejar el escenario real de exposición humana. Futuros estudios deberían ajustar sus modelos por lípidos totales plasmáticos y monitorear la trayectoria longitudinal del índice de masa corporal para evitar sesgos en el depósito y eliminación de sustancias lipídicas.

Se recomienda una actualización de normativas de exposición al considerar la evidencia de disrupción endócrina a bajas dosis. En Latinoamérica se debería adoptar normativas internacionales de límites máximos de residuos de agroquímicos en alimentos y matrices ambientales. De igual forma, se recomienda fortalecer los programas de monitoreo de salud metabólica en trabajadores agrícolas y poblaciones rurales expuestas a agroquímicos, incluyendo tamizajes periódicos de glucemia en ayunas y hemoglobina glucosilada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alonso-Magdalena, P., Quesada, I., & Nadal, Á. (2011). Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology, 7*(6), 346–353. https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.56

American Diabetes Association. (2022). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care, 45(Supplement_1), S17–S38. https://doi.org/10.2337/dc22-S002

Arrebola, J. P., Pumarega, J., Gasull, M., Fernandez, M. F., Martin-Olmedo, P., Molina-Molina, J. M., Fernández-Rodríguez, M., Porta, M., & Olea, N. (2013). Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and prevalence of type 2 diabetes in adults from Southern Spain. Environmental Research, 122, 31–37. https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.12.001

Barceló, A., Peláez, M., Rodríguez-Wong, L., & Pastor-Valero, M. (2022). The prevalence of diagnosed diabetes mellitus in the Americas. Revista Panamericana de Salud Pública, 46, e20. https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.20

Barr, D. B., Wang, R. Y., & Needham, L. L. (2005). Biologic monitoring of exposure to environmental chemicals throughout the life stages: Requirements and issues for consideration for the National Children's Study. Environmental Health Perspectives, 113(8), 1083–1091. https://doi.org/10.1289/ehp.7617

Barrios-Rodríguez, R., Arrebola, J. P., Rodríguez-Barranco, M., Olmedo-Requena, R., Gil, F., & Olea, N. (2021). Serum concentrations of persistent organic pollutants and the risk of type 2 diabetes mellitus: A 10-year follow-up cohort study in Southern Spain. Environmental Research, 194, Artículo 110685. https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110685

Bopp, S. K., Barouki, R., Brack, W., Dalla Costa, S., Dorne, J. L. C. M., Drakvik, P. E., Faust, M., Karjalainen, T. K., Kephalopoulos, S., van Klaveren, J., Kolossa-Gehring, M., Kortenkamp, A., Lebret, E., Lettieri, T., Nørager, S., Rüegg, J., Tarazona, J. V., Trier, X., van de Water, B., ... Bergman, Å. (2022). Current EU research activities on combined exposure to multiple chemicals. Environment International, 161, 107082. https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107082

Cani, P. D. (2018). Human gut microbiome: Hopes, threats and promises. Gut, 67(9), 1716–1725. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316723

Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J. F., Gibson, G. R., Casteilla, L., ... Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes, 56(7), 1761–1772. https://doi.org/10.2337/db06-1491

Collotta, M., Bertazzi, P. A., & Bollati, V. (2013). Epigenetics and pesticides. Toxicology, 307, 35–41. https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.01.017

Costa, L. G. (2018). Organophosphorus compounds at 80: Some old and new issues. Toxicological Sciences, 162(1), 24–35. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx266

DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, 58*(4), 773–795. https://doi.org/10.2337/db09-9028

Eizirik, D. L., Pasquali, L., & Cnop, M. (2020). Pancreatic β-cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: Different pathways to failure. *Nature Reviews Endocrinology, 16*(7), 349–362. https://doi.org/10.1038/s41574-020-0355-7

Estors Sastre, B., Gonzálvez Piñera, J., & Martínez Sanchiz, C. (2015). Endocrine disrupting chemicals exposure and other parental factors in hypospadias and cryptorchidism etiology. Cirugía Pediátrica, 28(3), 128–132.

European Food Safety Authority. (2021). The 2019 European Union report on pesticide residues in food. EFSA Journal, 19(4), e06491. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6491

Fang, Q., Li, X., & Zhang, J. (2023). Pesticide exposure and gut microbiota dysbiosis: Implications for metabolic health. Science of The Total Environment, 857, 159372. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159372

Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2021). World food and agriculture – Statistical yearbook 2021. FAO. https://doi.org/10.4060/cb4477en

GBD 2021 Diabetes Collaborators. (2023). Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet, 402(10397), 203–234. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6

GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. (2024). Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet, 403(10440), 2100-2132. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00367-2

Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J., & Zoeller, R. T. (2015). EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. Endocrine Reviews, 36(6), E1–E150. https://doi.org/10.1210/er.2015-1010

Hayes, T. B., Anderson, L. L., Beasley, V. R., de Solla, S. R., Iguchi, T., Ingraham, H., Kestemont, P., Kniewald, J., Kniewald, Z., Langlois, V. S., MacLusky, N. J., Mintz, B., Morcillo, Y., Patisaul, H. B., Spiteri, C., Sumpter, J. P., & Willingham, E. (2011). Demasculinization and feminization of male gonads by atrazine: Consistent effects across vertebrate classes. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 127(1-2), 64–73. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.03.015

Hectors, T. L. M., Vanparys, C., Van Gaal, L. F., Jorens, P. G., Covaci, A., & Blust, R. (2013). Insulin resistance and environmental pollutants: Experimental evidence and future perspectives. *Environmental Health Perspectives, 121*(11-12), 1273–1281. https://doi.org/10.1289/ehp.1307109

Heindel, J. J., Blumberg, B., Cave, M., Machtinger, R., Mantovani, A., Mendez, M. A., Nadal, A., Palanza, P., Panzica, G., Sargis, R., Vandenberg, L. N., & Vom Saal, F. (2017). Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. Reproductive Toxicology, 68, 3–33. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.10.001

Hernán, M. A., & Robins, J. M. (2020). Causal inference: What if. Chapman & Hall/CRC.

Hill, J. O., Wyatt, H. R., & Peters, J. C. (2013). The importance of energy balance. European Endocrinology, 9(2), 111–115. https://doi.org/10.17925/EE.2013.09.02.111

Hoppin, J. A., Adgate, J. L., Eberhart, M., Nishioka, M., & Ryan, P. B. (2012). Environmental exposure assessment of pesticides in farmworker children. Environmental Health Perspectives, 114(6), 876–882. https://doi.org/10.1289/ehp.8530

Hu, F. B. (2011). Globalization of diabetes: The role of diet, lifestyle, and genes. Diabetes Care, 34(6), 1249–1257. https://doi.org/10.2337/dc11-0442

International Agency for Research on Cancer. (2015). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Vol. 112. Some organophosphate insecticides and herbicides. IARC Press.

International Diabetes Federation. (2021). IDF Diabetes Atlas (10th ed.). https://www.diabetesatlas.org

Jeschke, P., Nauen, R., Schindler, M., & Elbert, A. (2011). Overview of the status and global strategy for neonicotinoids. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 59(7), 2897–2908. https://doi.org/10.1021/jf101303g

Kahn, C. R. (1978). Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: A necessary distinction. *Metabolism, 27*(12 Suppl 2), 1893–1902. https://doi.org/10.1016/s0026-0495(78)80007-9

Kahn, S. E., Hull, R. L., & Utzschneider, K. M. (2019). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature, 444*(7121), 840–846. https://doi.org/10.1038/nature05482

Katsikantami, I., Tzatzarakis, M. N., Karzi, V., Stavroulaki, A., Xenos, K., & Tsatsakis, A. M. (2020). Biomonitoring of bisphenol A, triclosan and perfluorooctanoic acid in human urine of children and students in Greece, and associated health risks. Environmental Research, 185, 109428. https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109428

Kavlock, R. J., Daston, G. P., DeRosa, C., Fenner-Crisp, P., Gray, L. E., Kaattari, S., Lucier, G., Luster, M., Mac, M. J., Maczka, C., Miller, R., Moore, J., Rolland, R., Scott, G., Sheehan, D. M., Sinks, T., & Tilson, H. A. (1996). Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: A report of the U.S. EPA-sponsored workshop. Environmental Health Perspectives, 104(Suppl 4), 715–740. https://doi.org/10.1289/ehp.96104s4715

Kim, K. H., Kabir, E., & Jahan, S. A. (2021). Exposure to pesticides and the associated human health effects. Science of The Total Environment, 575, 525-535. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.12.094

Kim, K.-H., Kabir, E., & Jahan, S. A. (2017). Exposure to pesticides and the associated human health effects. Science of The Total Environment, 575, 525–535. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.09.009

Lee, D. H., Steffes, M. W., Sjödin, A., Jones, R. S., Needham, L. L., & Jacobs, D. R., Jr. (2011). Low dose organochlorine pesticides and risk of type 2 diabetes mellitus: A 20-year prospective study. Diabetologia, 54(6), 1411–1416. https://doi.org/10.1007/s00125-011-2093-6

Li, Y., Wang, P., Yin, L., Li, Y., & Deng, Y. (2022). Organophosphate pesticides and insulin resistance: The roles of oxidative stress and inflammation. Environmental Pollution, 292, 118324. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118324

Liang, Y., Zhan, J., Liu, D., Luo, M., Han, J., Liu, X., Liu, C., Cheng, Z., & Zhou, Z. (2019). Organophosphorus pesticide chlorpyrifos intake promotes obesity and insulin resistance through perturbing gut microbiota. Journal of Hazardous Materials, 380, 120834. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.120834

Lim, S., Ahn, S. Y., Song, I. C., Chung, M. H., Jang, H. C., Park, K. S., Lee, K.-U., Pak, Y. K., & Lee, H. K. (2009). Chronic exposure to the herbicide, atrazine, causes mitochondrial dysfunction and insulin resistance. PLoS ONE, 4(4), e5186. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005186

Liu, Y., Li, Y., Liang, Y., & Zhang, J. (2023). Association between *DDT* exposure and risk of diabetes mellitus: An updated systematic review and meta-analysis. Environmental

Science and Pollution Research, 30(5), 11345-11358. https://doi.org/10.1007/s11356-022-24923-4

Llanos-Méndez, A., Fernández-Cruz, M. L., & López-Vilchez, M. Á. (2022). Exposición a compuestos organoclorados y riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en mujeres del norte de México. Gaceta Sanitaria, 36(3), 245–251. https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.02.007

Mao, Q., Manservisi, F., Panzacchi, S., Mandrioli, D., Vornoli, A., Belpoggi, F., & Séralini, G. E. (2018). The Ramazzini Institute 13-week pilot study on glyphosate and Roundup administered at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: Effects on the microbiome. Environmental Health, 17(1), 50. https://doi.org/10.1186/s12940-018-0394-x

Marczylo, E. L., Jacobs, M. N., & Gant, T. W. (2023). Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance and the obesity epidemic. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, 30(1), 74-79. https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000789

Martinez, J., Díaz, R., & Fernández, A. (2022). Regulatory decision-making for endocrine disrupting chemicals: The role of systematic reviews. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 134, 105242. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105242

Martini, C. N., Gabrielli, M., & Vila, M. D. C. (2021). Glyphosate-based herbicides and oxidative stress: A systematic review. *Environmental Science and Pollution Research, 28*(38), 52925–52941. https://doi.org/10.1007/s11356-021-15972-6

McCarthy, M. I. (2010). Genomics, type 2 diabetes, and obesity. The New England Journal of Medicine, 363(24), 2339–2350. https://doi.org/10.1056/NEJMra0906948

McLeroy, K. R., Bibeau, D., Steckler, A., & Glanz, K. (1988). An ecological perspective on health promotion programs. Health Education Quarterly, 15(4), 351–377. https://doi.org/10.1177/109019818801500401

Meek, M. E., Braen, S. N., & Kumar, R. (2019). Retrospective cohort analysis of organochlorine pesticide exposure and metabolic dysfunction in rural populations. Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology, 29(4), 512–523. https://doi.org/10.1038/s41370-018-0092-2

Mesnage, R., Teixeira, M., Mandrioli, D., Falcioni, L., Ducarmon, Q. R., Zwittink, R. D., Mazzacuva, F., Caldwell, A., Halket, J., Amiel, C., Panzacchi, S., Belpoggi, F., & Antoniou, M. N. (2021). Use of shotgun metagenomics and metabolomics to evaluate the impact of glyphosate or Roundup MON 52276 on the gut microbiome of Sprague-Dawley rats. Environmental Health Perspectives, 129(1), 017005. https://doi.org/10.1289/EHP6990

Mnif, W., Hassine, A. I. H., Bouaziz, A., Bartegi, A., Thomas, O., & Roig, B. (2011). Effect of endocrine disruptor pesticides: A review. International Journal of Environmental Research and Public Health, 8(6), 2265–2303. https://doi.org/10.3390/ijerph8062265

Montgomery, M. P., Kamel, F., Saldana, T. M., Alavanja, M. C., & Sandler, D. P. (2008). Incident diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: Agricultural Health Study, 1993-2003. American Journal of Epidemiology, 167(10), 1235–1246. https://doi.org/10.1093/aje/kwn028

Morales Ovalles, Y., Miranda de Contreras, L., & Di Bernardo Navas, M. L. (2014). Neurotoxicidad de los plaguicidas como agentes disruptores endocrinos: una revisión. Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, 45(2), 55–68.

Mostafalou, S., & Abdollahi, M. (2017). Pesticides: An update of human exposure and toxicity. Archives of Toxicology, 91(2), 549–599. https://doi.org/10.1007/s00204-016-1849-x

Mostafalou, S., Eghbal, M. A., Nili-Ahmadabadi, A., Baeeri, M., & Abdollahi, M. (2012). Biochemical evidence on the potential role of organophosphorus pesticides in reactive oxygen species through inhibition of cholinesterase and involvement of mitochondrial pathway. Pesticide Biochemistry and Physiology, 104(3), 220–225. https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2012.09.001

Myers, J. P., Antoniou, M. N., Blumberg, B., Carroll, L., Colborn, T., Everett, L. G., Hansen, M., Landrigan, P. J., Lanphear, B. P., Mesnage, R., Vandenberg, L. N., vom Saal, F. S., Welshons, W. V., & Benbrook, C. M. (2016). Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: A consensus statement. Environmental Health, 15(1), 19. https://doi.org/10.1186/s12940-016-0117-0

Nadal, A., Alonso-Magdalena, P., Soriano, S., Quesada, I., & Ropero, A. B. (2009). The pancreatic β-cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research, 1793*(1), 99–106. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.06.016

Naidoo, S., London, L., Burdorf, A., Naidoo, R. N., & Kromhout, H. (2023). Occupational health and safety in agriculture in low- and middle-income countries: A scoping review. Journal of Agromedicine, 28(1), 89-100. https://doi.org/10.1080/1059924X.2022.2120663

Nilsson, E., Klukovich, R., Sadler-Riggleman, I., Beck, D., Xie, Y., & Skinner, M. K. (2018). Environmental toxicant induced epigenetic transgenerational inheritance of ovarian

disease and associated DNA methylation epimutations. BMC Genomics, 19(1), 284. https://doi.org/10.1186/s12864-018-4660-6

One Health Commission. (2023). One Health definition. https://www.onehealthcommission.org/

Park, J., Kim, S., & Lee, J. (2023). Mitochondrial dysfunction induced by organophosphorus pesticides: Mechanisms and implications for metabolic diseases. Archives of Toxicology, 97(1), 77-89. https://doi.org/10.1007/s00204-022-03400-4

Parks, C. G., Hoppin, J. A., De Roos, A. J., Costantini, A. S., & Sandler, D. P. (2026). Pesticide exposure and incident type 2 diabetes in the Agricultural Health Study: A prospective cohort evaluation. Environmental Health Perspectives, 134(2), Artículo 027001. https://doi.org/10.1289/EHP11024

Pearl, J. (2009). Causality: Models, reasoning, and inference (2nd ed.). Cambridge University Press.

Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews, 98*(4), 2133–2223. https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017

Poitout, V., & Robertson, R. P. (2008). Glucolipotoxicity: Fuel excess and β-cell dysfunction. *Endocrine Reviews, 29*(3), 351–366. https://doi.org/10.1210/er.2007-0023

Porta, M., Puigdomènech, E., Ballester, F., Selva, J., Ribas-Fitó, N., & Llop, S. (2008). Estudios realizados en España sobre concentraciones en humanos de compuestos tóxicos persistentes. Gaceta Sanitaria, 22(3), 248–266. https://doi.org/10.1157/13123971

Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., Peng, Y., Zhang, D., Jie, Z., Wu, W., Qin, Y., Xue, W., Li, J., Han, L., Lu, D., ... Wang, J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature, 490(7418), 55–60. https://doi.org/10.1038/nature11450

Rahimi, R., & Abdollahi, M. (2007). A review on the mechanisms involved in hyperglycemia induced by organophosphorus pesticides. Pesticide Biochemistry and Physiology, 88(2), 115–121. https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2006.10.003

Rappaport, S. M., & Smith, M. T. (2010). Epidemiology. Environment and disease risks. Science, 330(6003), 460–461. https://doi.org/10.1126/science.1192603

Rivas, A., Granada, A., Jiménez, M., Olea, F., & Olea, N. (2005). Exposición humana a disruptores endocrinos. Ecosistemas, 14(3), 1–7.

Rojas, D., García, M., & Pérez, L. (2024). Genetic polymorphisms in pesticide metabolism and susceptibility to type 2 diabetes: A systematic review. Gene, 895, 148002. https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.148002

Rorsman, P., & Ashcroft, F. M. (2018). Pancreatic β-cell electrical activity and insulin secretion: Of mice and men. *Physiological Reviews, 98*(1), 117–214. https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2017

Rudel, R. A., Camann, D. E., Spengler, J. D., Korn, L. R., & Brody, J. G. (2003). Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. Environmental Science & Technology, 37(20), 4543–4553. https://doi.org/10.1021/es0264596

Sabarwal, A., Kumar, K., & Singh, R. P. (2018). Hazardous effects of chemical pesticides on human health–Cancer and other associated disorders. Environmental Toxicology and Pharmacology, 63, 103-114. https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.08.018

Shafer, T. J., Meyer, D. A., & Crofton, K. M. (2005). Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides: Critical review and future research needs. Environmental Health Perspectives, 113(2), 123–136. https://doi.org/10.1289/ehp.7254

Sharma, A., Kumar, V., Shahzad, B., Tanveer, M., Sidhu, G. P. S., Handa, N., ... & Thukral, A. K. (2020). Worldwide pesticide usage and its impacts on ecosystem. SN Applied Sciences, 2, 1446. https://doi.org/10.1007/s42452-020-03249-1

Skinner, M. K. (2011). Environmental epigenetic transgenerational inheritance and somatic epigenetic mitotic stability. Epigenetics, 6(7), 838–842. https://doi.org/10.4161/epi.6.7.16515

Skinner, M. K., Manikkam, M., Tracey, R., Guerrero-Bosagna, C., Haque, M., & Nilsson, E. E. (2013). Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (*DDT*) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. BMC Medicine, 11, 228. https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-228

Slotkin, T. A. (2011). Does early-life exposure to organophosphate insecticides lead to prediabetes and obesity? *Neurotoxicology and Teratology, 33*(4), 505–509. https://doi.org/10.1016/j.ntt.2011.06.002

Slotkin, T. A., Seidler, F. J., & Fumagalli, F. (2008). Targeting of neurotrophic factors, their receptors, and signaling pathways in the developmental neurotoxicity of organophosphates in vivo and in vitro. *Brain Research Bulletin, 76*(4), 424–438. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.01.001

Snedeker, S. M., & Hay, A. G. (2012). Do interactions between gut ecology and environmental chemicals contribute to obesity and diabetes? Environmental Health Perspectives, 120(3), 332–339. https://doi.org/10.1289/ehp.1104251

Song, Y., Chou, E. L., Baecker, A., You, N.-C. Y., Song, Y., Sun, Q., & Liu, S. (2016). Endocrine-disrupting chemicals, risk of type 2 diabetes, and diabetes-related metabolic traits: A systematic review and meta-analysis. Journal of Diabetes, 8(4), 516–532. https://doi.org/10.1111/1753-0407.12325

Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A.-W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., … Higgins, J. P. T. (2016). ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ, 355, i4919. https://doi.org/10.1136/bmj.i4919

Swinburn, B. A., Sacks, G., Hall, K. D., McPherson, K., Finegood, D. T., Moodie, M. L., & Gortmaker, S. L. (2011). The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. The Lancet, 378(9793), 804–814. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60813-1

Tawar, N., et al. (2022). Organochlorine pesticides and type 2 diabetes: Role of ER stress and pro-inflammatory pathways. Frontiers in Endocrinology, 13, 841463. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.841463

Tiedge, M., Lortz, S., Drinkgern, J., & Lenzen, S. (1997). Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. *Diabetes, 46*(11), 1733–1742. https://doi.org/10.2337/diab.46.11.1733

Trasande, L., Zoeller, R. T., Hass, U., Kortenkamp, A., Grandjean, P., Myers, J. P., DiGangi, J., Bellanger, M., Hauser, R., Legler, J., Skakkebaek, N. E., & Heindel, J. J. (2016). Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: An updated analysis. Andrology, 4(4), 565-572. https://doi.org/10.1111/andr.12178

Turusov, V., Rakitsky, V., & Tomatis, L. (2002). Dichlorodiphenyltrichloroethane (*DDT*): Ubiquity, persistence, and risks. Environmental Health Perspectives, 110(2), 125–128. https://doi.org/10.1289/ehp.02110125

Vermeulen, R., Schymanski, E. L., Barabási, A. L., & Miller, G. W. (2020). The exposome and health: Where chemistry meets biology. Science, 367(6476), 392-396. https://doi.org/10.1126/science.aay3164

Wang, X., Li, B., & Wang, Y. (2023). Neonicotinoid insecticides and metabolic disorders: New insights into mechanisms and epidemiological evidence. Chemosphere, 311, 136991. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.136991

Wei, Y., Zhang, Y., Wang, X., Liu, L., & Zhao, Z. (2024). Endocrine disrupting chemicals and type 2 diabetes mellitus risk: A case-cohort study combined with Mendelian randomization analysis. Diabetes Care, 47(5), 842–851. https://doi.org/10.2337/dc23-1450

Weir, G. C., & Bonner-Weir, S. (2020). Islet β cell mass in diabetes and how it relates to function, birth, and death. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1281*(1), 92–105. https://doi.org/10.1111/nyas.12031

Wild, C. P. (2005). Complementing the genome with an "exposome": The outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology.

Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 14(8), 1847–1850. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0456

Willer, H., Schlatter, B., Trávníček, J., Kemper, L., & Lernoud, J. (2023). The world of organic agriculture: Statistics and emerging trends 2023. Research Institute of Organic Agriculture (FiBL) and IFOAM – Organics International. https://www.fibl.org/fileadmin/documents/shop/1358-organic-world-2023.pdf

World Health Organization & United Nations Environment Programme. (2013). State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012. WHO. https://www.who.int/publications/i/item/9789241505031

World Health Organization. (2019). Classification of diabetes mellitus. https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182

Wu, H., Zhang, J., & Chen, L. (2013). Persistent organic pollutants and risk of type 2 diabetes: A prospective study with tertile analysis of organochlorine exposure. Chemosphere, 93(8), 1540–1547. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.07.031

Yang, Q., Guo, Y., & Zhou, Y. (2023). Adipogenesis disruption by environmental endocrine disruptors: Implications for obesity and metabolic diseases. Environmental Pollution, 316, 120636. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120636

Ye, X., Liu, J., & Zhang, Y. (2021). Pyrethroid insecticide exposure and metabolic syndrome risk: A systematic review and meta-analysis. Environmental Pollution, 290, 118024. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118024

Yuan, X., Pan, Z., Jin, C., Ni, Y., Fu, Z., & Jin, Y. (2019). Gut microbiota: An underestimated and unintended recipient for pesticide-induced toxicity. Chemosphere, 227, 425–434. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.04.088

Zhang, L., Rana, I., Shaffer, R. M., Taioli, E., & Sheppard, L. (2019). Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis and supporting evidence. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 781*, 186–206. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.02.001

Zimmet, P., Alberti, K. G. M., & Shaw, J. (2022). The emerging pandemic of diabetes in developing countries: The role of lifestyle and socioeconomic factors. Nature Reviews Endocrinology, 18(4), 199-201. https://doi.org/10.1038/s41574-022-00620-7

ANEXOS

Anexo 1

Modelo de bitácora de investigación

Bitácora de búsqueda		
Número	**Buscador**	**Ecuación de búsqueda**
1	PUBMED	(("diabetes mellitus type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes"[Title/Abstract] OR "T2DM"[Title/Abstract]) AND ("DDT"[Title/Abstract] OR "DDE"[Title/Abstract] OR "organochlorine"[Title/Abstract] OR "chlordane"[Title/Abstract] OR "dieldrin"[Title/Abstract] OR "organophosphate"[Title/Abstract] OR "chlorpyrifos"[Title/Abstract] OR "glyphosate"[Title/Abstract] OR "atrazine"[Title/Abstract])) AND ((y_10[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]))
2	PUBMED	(("diabetes mellitus type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes"[Title/Abstract]) AND ("Pesticides"[MeSH Terms] OR "Herbicides"[MeSH Terms] OR "Insecticides"[MeSH Terms] OR "Endocrine Disruptors"[MeSH Terms] OR "pesticide"[Title/Abstract] OR "herbicide"[Title/Abstract] OR "insecticide"[Title/Abstract])) AND ((y_10[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]))
3	PUBMED	("diabetes"[Title/Abstract] AND ("pesticide"[Title/Abstract] OR "agrochemical"[Title/Abstract] OR "endocrine disruptor"[Title/Abstract])) AND ((y_10[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]))
4	PUBMED	("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "type 2 diabetes"[tiab] OR T2DM[tiab]) AND (DDT[tiab] OR DDE[tiab] OR "organochlorine"[tiab] OR chlordane[tiab] OR dieldrin[tiab] OR "organophosphate"[tiab] OR chlorpyrifos[tiab] OR glyphosate[tiab] OR atrazine[tiab]) AND ("Cohort Studies"[Mesh] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh] OR "Follow-Up Studies"[Mesh] OR "Longitudinal Studies"[Mesh] OR "Observational Study" [Publication Type] OR cohort[tiab] OR "case control"[tiab] OR "case-control"[tiab] OR cross-sectional[tiab] OR longitudinal[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab] OR observational[tiab] OR "incidence"[tiab] OR "risk"[tiab] OR "odds"[tiab] OR "prevalence"[tiab])
5	PUBMED	("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "type 2 diabetes"[tiab]) AND ("Pesticides"[Mesh] OR "Herbicides"[Mesh] OR "Insecticides"[Mesh] OR "Endocrine Disruptors"[Mesh] OR pesticide[tiab] OR herbicide[tiab] OR insecticide[tiab]) AND ("Cohort Studies"[Mesh] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh] OR "Follow-Up Studies"[Mesh] OR "Longitudinal Studies"[Mesh] OR "Observational Study" [Publication Type] OR cohort[tiab] OR "case control"[tiab] OR "case-control"[tiab] OR cross-sectional[tiab] OR longitudinal[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab] OR observational[tiab] OR "incidence"[tiab] OR "risk"[tiab] OR "odds"[tiab] OR "prevalence"[tiab])
6	PUBMED	(diabetes[tiab] AND (pesticide[tiab] OR agrochemical[tiab] OR "endocrine disruptor"[tiab])) AND ("Cohort Studies"[Mesh] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh] OR "Follow-Up Studies"[Mesh] OR "Longitudinal Studies"[Mesh] OR "Observational Study" [Publication Type] OR cohort[tiab] OR "case control"[tiab] OR "case-control"[tiab] OR cross-sectional[tiab] OR longitudinal[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab] OR observational[tiab] OR "incidence"[tiab] OR "risk"[tiab] OR "odds"[tiab] OR "prevalence"[tiab])
7	COCHRANE	("type 2 diabetes" OR T2DM) AND (DDT OR DDE OR organochlorine OR chlordane OR dieldrin OR organophosphate OR chlorpyrifos OR glyphosate OR atrazine)
8	COCHRANE	("type 2 diabetes") AND (pesticide OR herbicide OR insecticide OR "endocrine disruptor")
9	COCHRANE	(diabetes) AND (pesticide OR agrochemical OR "endocrine disruptor")
10	Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("type 2 diabetes" OR "diabetes mellitus type 2" OR t2dm)) AND (TITLE-ABS-KEY (pesticide OR herbicide OR insecticide OR agrochemical OR "endocrine disruptor" OR ddt OR dde OR organochlorine OR organophosphate OR chlorpyrifos OR glyphosate)) AND (TITLE-ABS-KEY (cohort OR "case control" OR "case-control" OR longitudinal OR prospective OR observational OR cross-sectional)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "re")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Humans"))

Anexo 2

Modelo de matriz de extracción de datos

Identificación de artículos					Diseño y caracterización poblacional							Evaluación de la exposición						Criterio diagnósticos del dese	
ID_estudio	Primer_autor	Año_publicacion	Pais_region	Nombre_articulo	Diseño_estudio	Tamaño_muestra	Numero_casos_DM2	Tiempo_seguimiento_meses	Edad_promedio	Proporcion_hombres	Proporcion_mujeres	Familia_quimica	Compuesto_especifico	Matriz_biologica	Metodo_analitico	Categorizacion_exposicion	Nivel_referencia_control	Nivel_alta_exposicio	Criterio_diagnositco_DM2	Verificac
1	Ding, Ermin	2023	China	Association between Organophosphate Ester Exposure and Insulin Resistance with Glycometabolic Disorders among Older Chinese Adults 60-69 Years of Age: Evidence from the China BAPE Study.	Cohorte prospectiva - Longitudinal	76	0	5	65,1 +- 2,8	50,00%	50,00%	Ésteres organofosforados	DIPHP, DNBP, BDCIPP, BCIPP, BCEP	Orina	Cromatografía líquida de ultra alto rendimiento acoplada a espectrometría de masas en tándem	Continuas variables (ajustadas por gravedad especifica) Tertiles sobre cuartiles de exposición para análisis de tendencias no lineales	Tercil o cuartil inferior T1/Q1 grupo con el nivel de concentración urinaria más bajo	Tercil o cuartil superior T3/Q4 grupo con el nivel de concentración mas elevado	Criterios ADA/OMS Medicion de glucosa en plasma en ayunas, HbA1c e insulina en ayudas para indice HOMA-IR	Si
2	Lindsay M. Jaacks	2019	India	Metabolite of the pesticide DDT and incident type 2 diabetes in urban India	Casos y controles en una cohorte prospectiva	516	193	12	Casos: 43,7 +- 11,7 Controles: 35,9 +- 10,4	Casos: 43,5% Controles:42,7%	Casos: 56,5% Controles: 57,3%	Organoclorados	p,p-DEE	Plasma	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas en tándem en modo de monitoreo de reacciones múltiples con extracción en fase sólida y estándar interno marcado	Cuartiles	Cuartil 1 de exposición. Media geométrica global en controles: 222,84 ng/lípido	Cuartil 4 de exposición Media geométrica global en casos:329,96 ng/lípido con valor máximo de registro de 6612,99 ng/g lípido		
3	Jia, Chengyong	2023	China	Circulating organochlorine pesticide levels, genetic predisposition and the risk of incident type 2 diabetes	Casos y controles anidado	2014	1007	120	63	46,40%	53,60%	Organoclorados	Hexaclorociclohexano	Plasama / suero	Cromatografía de gases acoplada a espectrome tria de masas en tándem	Terciles y cuartiles	Tercil (T1) / Cuartil 1 (Q1)	Tercil 3 (T3) / Cuartil 4 (Q4)	ADA/OMS Diagnóstico previo Uso de medicamentos hipoglucemiantes o insulina	Si
4	Wu, Hongyu	2013	Estados Unidos	Persistent Organic Pollutants and Type 2 Diabetes: A Prospective Analysis in the Nurses' Health Study and Meta-analysis	Cohorte prospectiva	1095	48	228	30 a 55	0%	100%	Organoclorados	Hexaclorobencenos, p,p-DDT, p,p-DDE y Bifenilos policlorados	Plasma	Cromatografía de gases en columna única con detección por captura de electrones. Cromatografía de gases con columna capilar dual.	Terciles	HCB: 19.5 ng/g de lípidos / 27.5 ng/g de lípidos (subestudio de LNH). p,p'-DDE: 349.5 ng/g de lípidos / 424.8 ng/g de lípidos (LNH). p,p'-DDT: 26.9 ng/g de lípidos / 23.7 ng/g de lípidos (LNH). PCBs Totales: 521.9 ng/g de lípidos / 422.9 ng/g de lípidos (LNH).	HCB: 44.2 ng/g de lípidos / 51.5 ng/g de lípidos. p,p'-DDE: 1535.3 ng/g de lípidos / 2099.5 ng/g de lípidos. p,p'-DDT: 120.9 ng/g de lípidos / 83.3 ng/g de lípidos. PCBs Totales: 1094.9 ng/g de lípidos / 866.2 ng/g de lípidos.	Autorreporte validado. Cuestionario suplementario validado y enviado a los participantes que reportaron diabetes. Se confirmaron bajo criterios NDDG antes de 1998 y criterios ADA desde 1998.	Si
5	Rignell-Hydbom, Anna	2011	Suecia	Exposure to p,p'-DDE: a risk factor for type 2 diabetes.	Casos y controles anidado	742	371	132	50 a 59	0%	742%	Organoclorados	p,p'-DDE, CB-153	Suero	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (GC-HRMS) previo al proceso de extracción de líquido	Cuartiles	Primer cuartil	Cuarto cuartil	Registro médico CIE-10 ADA/OMS	Si
7	Wei, Dandan	2024	China	Unraveling the pesticide–diabetes connection: A case-cohort study integrating Mendelian randomization analysis with a focus on physical activity's mitigating effect	Estudio de casos y cohorte con análisis de aleatorización Mendeliana	1244	54	36	60,2	34,65%	65,35%	Organoclorados, organofosforados, herbicidas, piretroides y neonicotinoides	Isofrophos, melathion y deltametina	Plasma	Cromatografía de gases acoplada a esctrometría de masas (GC-MS) y cromatografía líquida de ultra alta resolución acoplada a espectrometría de masas (UPLC-MS)	Continua con trasformación logarítmica Cuartiles para análisis de mezclas.	Análisis individual: nivel de base continuo (ln-trasformado) Análisis de mezcla (cuartiles / BKMR): primer cuartil (Q1) o percentil 50 como nivel de referencia.	Análisis individual: incrementado de 1 unidad en escala ln Análisis de mezcla (cuartiles BKMR): cuarto cuartil (Q4) o percentil 60 o superior	ADA/OMS Autorreporte con uso de hipoglucemiantes	Si
8	Charles, Dolley	2022	Noruega	Longitudinal changes in concentrations of persistent organic pollutants (1986-2016) and their associations with type 2 diabetes mellitus.	Casos y controles anidado longitudinal	255	116	360		47,60%	52,40%	Organoclorados, Bifenilos Policlorados y sustancias Per - y Polifluoroalquiladas	p,p'DDE. Hexaclorobenceno, trans-nonacloro,oxiclordano, PCB, PFAS	Suero	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas(GC-MS / GC-MS/MS) para compuestos organoclorados Cromatografía	Modela de trayectorias basado en grupos (GBTM), análisis continuo con trasformación logarítmica y categorización por terciles / cuartiles según los análisis específicos	Trayectoria de exposición baja / decreciente a lo largo del tiempo o el cuartil / tercil inferior (Q1 / T1)	Trayectoria de exposición alta / sostenida o el cuartil / tercil superior (Q4 / T3)	Registro médicos/hospitalarios CIE-10 Uso de medicamentos hipoglucemiantes Autorreporte validado	Si
9	Baumert, Brittney	2022	Estados Unidos	Plasma concentrations of Lipophilic Persistent Organic Pollutants and Glucose Homeostasis in Youth Populations	Cohorte prospectiva	436	0	26	Cohorte SOLAR: media de 11,3 +- 1,7 años Cohorte CHS: media de 19,4 +- 1,3 años	57,10%	42,90%	Organoclorados, Bifenilos Policlorados y Éteres de polidifenilo	p,p'-DDE, p,p'-DDT, hexaclorobenceno, trans-nonacloro, oxiclordano	Plasma	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (GC-Hrms)	Concentraciones transformadas en escala logarítmica Terciles	Tercil 1 (T1 rango inferior de concentración plasmática)	Tercil 3 (T3 rango superior de concentración plasmática)	ADA/OMS Prueba tolerancia a la glucosa oral Glucosa e insulina en ayunas HOMA-IR Indice de Matsuda	Si
									Grupo control: 59,74 +-									Cuarto cuartil (Q4)		