

Diabetes mellitus

Iván Pérez-Díaz*

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Resumen

Mundialmente, el número de personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha duplicado en los últimos 20 años. En este mismo periodo las tasas de obesidad se han triplicado debido al aumento en el aporte energético de la dieta e inactividad física principalmente. De acuerdo a la Organización Mundial de Salud (OMS), más de seis mil millones de personas consumen leche de vaca y sus derivados. Por mucho, esta cifra rebasa el número de personas que hay actualmente con DM2. El aumento en el consumo de bebidas con alto valor energético incluyendo la leche de vaca entera hizo que varios países tomaran medidas al respecto, particularmente promoviendo a través guías de nutrición el consumo de leche y productos lácteos sin grasa o con bajo contenido de ella. Debido a la naturaleza multifactorial de la DM2 y a lo controversial de la evidencia que evalúa la relación del consumo de leche y DM2, difícilmente se puede establecer una cantidad recomendada de leche que permita obtener efectos sobre la salud netamente beneficiosos. Por lo tanto se debe buscar la manera óptima de informar a la población sobre el valor nutrimental y beneficios de la leche de vaca.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus tipo 2. Leche de vaca. Insulina. Obesidad.

Abstract

Worldwide, the cases of type 2 Diabetes Mellitus (DM2) has doubled in the last two decades. In the same period, obesity rates have triplicated, mainly because of the increase in the caloric intake and physical inactivity. According to the World Health Organization (WHO), more than 6 billion people consume cow's milk and dairy products. By far, this amount exceeds the number of patients suffering from DM2. The increased consumption of highly caloric beverages including whole cow's milk has incited several countries to publish recommendations on and encourage the intake of low fat milk and non-fat or reduced fat dairy products intake. Because of the multifactorial basis of DM2 and the controversial evidence regarding the relationship between cow's milk consumption and DM2 development, it is difficult to establish an optimal amount of milk per day for a good health, with no side effects. It is necessary to inform the general population on the nutritional value and health benefits of cow's milk. (Gac Med Mex. 2016;152 Suppl 1:50-5)

Corresponding author: Iván Pérez-Díaz, ivan.endocrino@gmail.com

KEY WORDS: Diabetes mellitus type 2. Cow's milk. Insulin. Obesity

Correspondencia:

*Iván Pérez-Díaz
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga, 15
Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Del. Tlalpan
C.P. 14080, Ciudad de México, México
E-mail: ivan.endocrino@gmail.com

Definición de diabetes mellitus tipo 2

La Asociación Americana de Diabetes (ADA de sus siglas en inglés) define a la diabetes *mellitus* (DM) como un «grupo de enfermedades metabólicas» caracterizadas por hiperglucemia, resultado de defectos en la secreción de insulina, acción de la misma, o ambos¹. Además, la hiperglucemia crónica de la DM se asocia con disfunción e insuficiencia de ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos¹.

La diabetes tipo 1 (DM1) y la diabetes tipo 2 (DM2) son enfermedades heterogéneas en las que la presentación clínica y la progresión de la enfermedad pueden variar considerablemente. En la DM1 el defecto principal es la destrucción de las células β que por lo general lleva a la deficiencia absoluta de insulina, mientras que en la DM2 predomina la pérdida progresiva de la secreción de insulina bajo un fondo de resistencia a la insulina. Esta distinción es importante para definir la terapia a seguir, aunque en algunos individuos no puede evidenciarse claramente el tipo². La presente revisión se enfoca principalmente en la relación entre el consumo de leche de vaca y el desarrollo de DM2, por mucho la más frecuentemente consumida en México y el mundo.

Fisiopatología de la diabetes mellitus

Los principales eventos que conllevan a la aparición de DM son la deficiencia de insulina, ya sea por la falla en el funcionamiento o por la disminución de las células β , junto con un incremento en la resistencia a la insulina manifestada por una mayor producción hepática de glucosa y/o por la menor captación de glucosa en tejidos insulinosensibles, particularmente musculoesquelético y tejido adiposo. En los últimos años y gracias al desarrollo tecnológico, se sabe que en la fisiopatología de la enfermedad están implicados otros procesos que involucran diferentes órganos y sistemas de la economía, por ejemplo, el sistema nervioso central y el riñón; de hecho, en la actualidad se conocen 8 mecanismos responsables de la aparición de DM2³ (el denominado «octeto ominoso»), aunque la lista de mecanismos involucrados en la fisiopatología de la DM2 sigue aumentando. Así, se ha postulado que la microbiota intestinal y los productos generados por la misma pueden jugar un papel importante en el desarrollo de enfermedades metabólicas⁴. Finalmente, no se puede dejar de lado que una alimentación deficiente *in utero* y en los primeros años de vida, junto con una alimentación excesiva en etapas posteriores

también pueden desempeñar un papel en la epidemia mundial de la DM2⁵. Esta multicausalidad aunada a los diferentes fenotipos de DM2 y las interacciones de cada individuo con su propio ambiente hacen que sea muy difícil establecer una relación causa-efecto entre el consumo de leche y cualquier efecto benéfico o adverso para la salud.

A nivel mundial, el número de personas con DM2 se ha más que duplicado en los últimos 20 años. Según la Federación Internacional de Diabetes (FID) para 2015 había 415 millones de personas con DM2; es decir, alrededor de 8.5% de la población mundial⁶. La epidemia global de DM2 se ha incrementado paralelamente con el vertiginoso aumento en la prevalencia de obesidad, mismo que a su vez tiene relación con la rápida urbanización, los cambios en el tipo de alimentación y la adopción de un estilo de vida cada vez más sedentario. Los países que han tenido un rápido desarrollo económico experimentan el mayor incremento en la prevalencia de DM2. En este sentido pareciera ser que en la actualidad los cambios ambientales son en mayor medida los responsables de la pandemia de la obesidad y la DM2, ya que a pesar de que se han identificado por medio de los estudios masivos del genoma múltiples *loci* genéticos relacionados, se sabe que éstos no son suficientes para explicar todas las diferencias étnicas en el riesgo de presentar DM2⁷. A su vez, en tan solo 20 años las tasas de obesidad se han triplicado y los principales factores de riesgo que se identifican de forma recurrente son el incremento el aporte energético de la dieta y la inactividad física.

En México, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012) la prevalencia de obesidad y sobrepeso era de 71.3%⁸ y al compararla a la de 2006 del 69.7% representó un incremento del 12%⁸. Es importante mencionar que este cambio epidemiológico se manifestó tanto en países ricos como pobres, así como en niños, adolescentes y adultos⁹.

Consumo de leche de vaca y diabetes mellitus tipo 2: evidencia epidemiológica

Con el propósito de entablar una discusión entre la leche de vaca y su posible participación en la prevención o desarrollo de DM, es necesario poner sobre la mesa algunos datos epidemiológicos sobre el consumo de leche de vaca y algunos de sus derivados. De acuerdo a la Organización Mundial de Salud (OMS), más de seis mil millones de personas en el mundo consumen leche y sus derivados. Por mucho esta cifra

rebasa el número de personas que padecen actualmente DM. Aunque resulta interesante que los habitantes de países en desarrollo son los principales consumidores de este alimento y que en ellos se ha dado el mayor incremento en la prevalencia de obesidad y DM, es claro que también se ha incrementado en general el consumo de grasa e hidratos de carbono en la dieta, sobre todo los provenientes de bebidas azucaradas¹⁰. De acuerdo a datos de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) el consumo de leche *per capita* de los países en desarrollo se ha duplicado. Sin embargo, este incremento ha sido mucho más lento y en menor magnitud que el de otros alimentos como la carne, cuyo consumo se ha triplicado y el huevo, cuyo consumo se ha quintuplicado en pocas décadas.

La magnitud del problema con el consumo de bebidas de alto valor energético, incluyendo la leche de vaca entera, hizo que varios países tomaran medidas al respecto. En países como el nuestro, se sabe que el aporte energético de las bebidas puede alcanzar hasta el 21% del valor energético total; por tanto, en el 2008 se conformó en nuestro país un comité de expertos para la elaboración de las «Recomendaciones sobre el consumo de bebidas para la población mexicana» con el propósito de emitir lineamientos basados en evidencia científica para los consumidores, los profesionales de la salud y el sector gubernamental¹¹. Este comité dividió a las bebidas en seis categorías de acuerdo a su contenido energético, valor nutricio y posibles riesgos a la salud; clasificándolas de la más (nivel 1) a la menos (nivel 6) saludable. En el nivel 2, por debajo del agua se encuentra la leche baja en grasa (1%), mientras que en el nivel 5, junto con las bebidas con alto aporte energético y beneficios limitados para la salud, se encuentra la leche entera (3% grasa)¹¹.

De forma general se acepta que la leche de vaca debe ser introducida a la alimentación de los niños no antes de los 9 meses de edad¹² y, de hecho, se recomienda incluso hasta los 18 meses. No hay la menor duda de que la leche materna es el mejor alimento que un niño debe recibir durante los primeros meses de vida. De hecho pareciera ser que nos hemos empeñado en comparar la leche de vaca con la leche materna cuando, sin duda, éstas difieren mucho en su composición, sobre todo en su mayor cantidad de proteínas y grasa saturada^{12,13}.

En particular, la leche y los productos lácteos sin grasa o bajos en grasa han sido recomendados por las guías dietéticas para los estadounidenses (DGA:

United States Department of Agriculture) como uno de los grupos de alimentos en los que se debe aumentar el consumo.

En este contexto de estudio, se puede generar la siguiente hipótesis: «La leche de vaca puede contribuir al incremento en la prevalencia de obesidad y consecuentemente DM2»; para lo que, en primer lugar es prudente aclarar que la evidencia que se está analizando es referente a leche entera (3% de grasa), a leche baja en grasa (< 1.5%) o a ambas. De hecho, el consumo de productos con bajo contenido de grasas saturadas –leche semidescremada o descremada– en la mayoría de los estudios se asocia con una disminución en la incidencia de DM. En un estudio de una cohorte de profesionales de la salud de más de 50,000 hombres realizado por Choi, et al., durante los 12 años de seguimiento se documentaron 1,243 casos nuevos de DM2. Después de ajustar por edad el riesgo relativo (RR) para los hombres en el quintil más alto de consumo diario de leche, el RR fue de 0.82 (IC 95%: 0.67-1.00; p 0.02) en comparación con aquellos en el quintil más bajo de consumo. Cada aumento de la porción de lácteos consumida por día se asoció con un riesgo inferior al 9% de desarrollar DM2 (multivariante RR: 0.91; IC 95%: 0.85-0.97). Cuando se examinó la asociación de DM2 con la ingestión de productos lácteos estratificados según su contenido de grasa, la relación inversamente significativa (mayor consumo de lácteos-menor incidencia de DM2) se limitó principalmente al consumo de productos lácteos bajos en grasa. En este mismo estudio se encontró que las personas que consumieron la mayoría de los lácteos con bajo contenido de grasa e incluso helados elaborados con leche mostraron una tendencia inversa similar con respecto al desarrollo de DM2; pero solamente en quienes consumían leche descremada se alcanzó significancia estadística (RR multivariable por porción: 0.90; IC 95%: 0.83-0.97)¹⁴. Los autores concluyeron que los patrones dietéticos caracterizados por un mayor consumo diario de productos lácteos bajos en grasa pueden disminuir el riesgo de DM2 en los hombres¹⁴.

En un meta-análisis de 22 estudios realizado por el Western Human Nutrition Research Center en California que incluyó artículos que evaluaron la ingestión de lácteos y la adiposidad en niños y adolescentes sin otras enfermedades no se pudo detectar una asociación entre el consumo de leche de vaca y DM; por lo contrario, hubo una asociación inversa entre la ingestión de productos lácteos en general y la adiposidad en adolescentes¹⁵. No obstante, en otro estudio

prospectivo de origen danés que contó con más de noventa mil individuos, se demostró que el alto consumo de leche (más de 5 vasos por semana) no se asoció a un bajo riesgo de desarrollar DM2, sobrepeso u obesidad¹⁶ y además se identificó una asociación positiva entre la ingestión de cualquier tipo de leche y el riesgo de obesidad, sobrepeso y diabetes *mellitus*¹⁶.

En un estudio reciente realizado en Suecia⁹ donde se evaluaron los hábitos alimenticios y el estilo de vida de 21,651 adolescentes por medio de cuestionarios se observó que la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue muy baja, del 14.8%, siendo más frecuente en los hombres que consumían con mayor frecuencia refrescos, jugos concentrados de fruta y leche entera (3%), además de alimentos como pan, papas y comida rápida⁹. Todo ello sugiere que la asociación entre el consumo de leche y el IMC podría relacionarse con los patrones de la dieta en general. Llama la atención en este estudio la baja prevalencia de sobrepeso y obesidad comparada con la prevalencia informada para los adolescentes de países de América Latina. En México, por ejemplo, la ENSANUT 2012 informó una prevalencia de sobrepeso y obesidad en adolescentes de alrededor de 35%. En cuanto a los patrones de consumo de lácteos en México, Rivera, et al.¹⁷ evaluaron el patrón de consumo de leche, yogur y derivados en la población mexicana por medio de cuestionarios individuales. En este estudio la leche y productos lácteos se categorizaron en: leche entera, leche semidescremada y descremada, yogur y otros lácteos. La media del aporte energético de toda la población proveniente de los lácteos en general fue de 167.5 kcal, y el mayor consumo se observó en preescolares y en habitantes de áreas urbanas. La leche entera fue el producto más consumido, ya que 47.3% informaron haberla consumido el día previo a la encuesta; sin embargo en los adultos se consumió en moderada cantidad: en ellos la leche entera aportó sólo 2.3% de la energía en el tercil más bajo y 9.1% en el tercil más alto de la energía de la dieta. Estos datos coinciden con la ENN (Encuesta Nacional de Nutrición) de 1999 y la ENSANUT 2006, donde se muestra que la leche entera contribuye con solo 5% del aporte energético diario de adolescentes y adultos. No obstante, el consumo es más alto que lo informado en otros países; por ejemplo entre los adolescentes del estudio sueco previamente mencionado, se señaló que sólo en el 12% del consumo de leche informado éste es apenas mayor o igual a una porción al día⁹. Cabe mencionar, que según lo informado por la ENSANUT 2012, una mayor proporción de consumidores

lácteos cumplieron con los requerimientos estimados para calcio y vitamina D¹⁷.

Finalmente, con respecto al yogur, su consumo se relaciona inversamente con el aumento de peso, el síndrome metabólico y la DM2. Este aspecto fue evaluado en cerca de 5000 sujetos en el estudio de Wang, et al.¹⁸. Los autores encontraron una gran proporción de sujetos (41.4% de los hombres y 64.2% de las mujeres) consumidores de yogur. El yogur contribuyó con el 1.38 a 2.75% del aporte energético en hombres y mujeres, respectivamente. En comparación con los no consumidores, los consumidores de yogur mostraron concentraciones inferiores de triglicéridos [107 (IC 95%: 104.2-109,8 mg/dl)] frente a 111.2 (108.4-114,0 mg/dl), glucosa en ayunas [97.2 (96.5-97,9 mg/dl)] frente a 98.7 (98.0-99.5 mg/dl) y de insulina [81.4 (79,9-82,9 pm/l)] frente a 83.8 (82,2-85,4 pmol/l), así como una menor presión arterial sistólica [120.2 (119.5 a 120.9 mm Hg)] frente a [121.7 (121.0-122,3) mm Hg], e índice de resistencia a la insulina HOMA-IR [3.27 (3.2-3.35) frente a 3.42 (3.34-3.5) (todos, con $p \leq 0,001$)¹⁸. Por tanto, parece ser que la ingestión de yogur con bajo contenido de grasa puede mejorar la salud de la población.

Consumo de leche de vaca y diabetes mellitus tipo 2: evidencia molecular

Los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA de sus siglas en inglés) son aminoácidos indispensables abundantes en las proteínas de la dieta, ya que conforman entre el 15 y 20% del aporte de proteínas de la dieta²⁰. Los BCAA más abundantes son la leucina, la isoleucina y la valina. De todas las proteínas animales, las proteínas del suero de la leche de vaca contienen la mayor cantidad de BCAA, por ejemplo la leucina representa el 14% del total de aminoácidos de la leche de vaca¹⁹. Existen muchas controversias sobre la asociación entre una dieta rica en BCAA y la salud metabólica, incluyendo la regulación del peso corporal, la síntesis de proteínas musculares, y homeostasis de la glucosa^{19,20}. En la actualidad se investiga el papel de los BCAA como moléculas de señalización que afectan el metabolismo, ya sea directa o indirectamente. Por ejemplo actualmente se sabe que la sobreexpresión del gen FTO se relaciona con aumento de peso corporal, obesidad y DM2²¹. El gen FTO detecta BCAA y activa la vía del complejo de la proteína mammalian Target of Rapamycin o mTOR-C1²², una serina/treonina cinasa de 289kDa con funciones pleiotrópicas, que participa en la regulación de la

transcripción del ARNm en respuesta a concentraciones intracelulares de aminoácidos y otros nutrientes indispensables²³, favoreciendo la síntesis de proteínas.

En el caso de la regulación del peso corporal se sabe que los BCAA (y en especial la leucina) actúan en el hipotálamo para reducir la ingestión de alimentos mediante la activación de mTOR²⁰. Además, el tratamiento con leucina durante seis semanas produce un aumento de adiponectina y disminución de colesterol en el plasma de ratones obesos; sin embargo, no cambia el peso corporal o la masa de grasa.

Está bien establecido que las proteínas de los alimentos, específicamente los aminoácidos, estimulan de forma aguda la secreción de insulina (efectos insulínotropicos directos). Se ha demostrado que tanto los BCAA como la treonina son secretagogos de insulina, siendo mucho mayor el efecto de la leucina²⁴. Lo anterior puede explicarse a través de la regulación de la producción de energía (ATP) y de la actividad de la kATP. Del mismo modo, los BCAA y en particular la leucina incrementan la síntesis de hormonas tipo incretina (GLP-1 y GIP)²⁴ por medio de la activación de la vía mTOR. En un estudio realizado en una línea celular intestinal humana (NCI-H716), se observó un incremento en la liberación de GLP-1, lo que confirma un mecanismo intestinal de tipo incretina (efecto «antidiabético») desencadenado por los BCAA. Por lo tanto hay una relación estrecha entre el gen FTO y los BCAA provenientes del consumo de leche. Sin embargo parece ser que una ingestión o concentración excesiva de BCAA puede inclinar la balanza hacia el otro lado, es decir, correlaciona con un aumento de riesgo de resistencia a la insulina y DM2, ya que una concentración elevada de BCAA estimula el complejo mTOR, lo que a su vez promueve la fosforilación de IRS-1 en residuos de serina, promoviendo la resistencia a la insulina y otros trastornos metabólicos.²⁰ Es importante recalcar que los efectos de los BCAA se modifican sustancialmente en pacientes con obesidad y DM2. De esta forma, se ha observado que en el tejido adiposo de estos pacientes la expresión de genes que codifican para la síntesis de enzimas que participan en el metabolismo de los BCAA se encuentra reducida de forma significativa, lo que conlleva a un aumento en la concentración plasmática de BCAA. Por lo tanto, en el caso de pacientes obesos y con diabetes, la mayor concentración de BCAA se debe interpretar con cautela: como un desencadenante de estas condiciones, o bien como un reflejo de una alteración de su metabolismo en tejido adiposo.

Por otra parte la capacidad para digerir la leche de un individuo parece tener relación con el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas, por ejemplo en un estudio de cohorte realizado en Brasil que incluyó individuos seguidos desde su nacimiento²⁵ se observó que el consumo de leche en general se asoció inversamente con la obesidad y las cifras de presión arterial. Sin embargo, al analizar a los sujetos de acuerdo al estatus referente a la persistencia de la enzima lactasa identificada genéticamente, no se confirmaron las asociaciones; por lo contrario, en los individuos con persistencia de la lactasa (tolerantes a la lactosa) hubo una asociación positiva entre el consumo de leche y el IMC, el sobrepeso y la obesidad.

Conclusiones

La evidencia presentada confirma que no hay una relación clara entre el consumo de leche de vaca y el desarrollo de DM2; por lo contrario, la mayoría de los trabajos analizados en el presente documento apoyan fuertemente que el consumo de leche de vaca baja en grasa tiene un impacto positivo en la salud de la población. Resulta claro que composición nutricional de la leche de vaca, así como de cualquier otro alimento tomado de forma individual, no es capaz de cumplir los requerimientos nutricionales de los humanos de forma total y equilibrada, en ninguna sus etapas de su desarrollo. Debido a la naturaleza multifactorial de la DM2 y a lo controversial de la evidencia que evalúa la relación entre el consumo de leche y DM2, difícilmente se puede establecer una cantidad (dosis de leche) para aprovechar al máximo los efectos benéficos sin que se presenten daños a la salud. Por lo tanto se debe hacer un esfuerzo por informar de la forma más clara y sencilla a las personas del valor nutricional contenido en un vaso de leche de vaca en cualquiera de sus presentaciones. De acuerdo con el comité de expertos para la elaboración de las recomendaciones sobre el consumo de bebidas para la población mexicana, se considera que la leche es la principal fuente de calcio y vitamina D en los niños y es una excelente fuente de proteínas de alta calidad. Sin embargo, el comité recomienda reemplazar la leche entera, de alto contenido de grasa (30 g/l)¹⁷, en todos los individuos mayores de dos años por leches sin grasa o con 1% de grasa; así como evitar el consumo de leche saborizada o realizarlo sólo de modo esporádico, con el propósito de que se sigan aprovechando todos los beneficios de la leche y evitar que ésta contribuya negativamente a la salud de la población¹¹.

Bibliografía

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes *mellitus*. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S81-90.
2. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl 1):S13-22.
3. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A new paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes *Mellitus*. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
4. Hara N, Alkanani AK, Ir D, et al. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes. *Clinical Immunology*. 2013;146(2):112-9.
5. Lindsay RS, Dabelea D, Roumain J, Hanson RL, Bennett PH, Knowler WC. Type 2 diabetes and low birth weight: the role of paternal inheritance in the association of low birth weight and diabetes. *Diabetes*. 2000;49(3):445-9.
6. Zimmet P, Alberti KG, Magliano DJ, Bennett PH. PERSPECTIVES. *Nature Publishing Group*. 2016;1-7.
7. Hu FB. Globalization of Diabetes: The role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1249-57.
8. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Pedroza A, Rivera-Dommarco JA. Prevalence of obesity in Mexican adults 2000-2012. *Salud Publica Mex*. 2013;55(Suppl 2):S151-S160.
9. Winkvist A, Hultén B, Kim J-L, et al. Dietary intake, leisure time activities and obesity among adolescents in WesternSweden: a cross-sectional study. *Nutrition Journal*. 2016;1-12.
10. Schulze MB. Sugar-Sweetened Beverages, Weight Gain, and Incidence of Type 2 Diabetes in Young and Middle-Aged Women. *JAMA [Internet]*. 2004;292(8):927.
11. Rivera JA, Muñoz-Hernández O, Rosas-Peralta M, Aguilar-Salinas CA, Popkin BM, Willett WC. Beverage consumption for a healthy life: recommendations for the Mexican population. *Salud Publica Mex*. 2008;50:173-95.
12. Guillén-López S, Vela-Amieva M. Desventajas de la introducción de la leche de vaca en el primer año de vida. *Acta Pediatr Mex*. 2010;31(3):123-8.
13. Rautava S, Walker WA. Academy of Breastfeeding Medicine Founder's Lecture 2008: Breastfeeding—An Extrauterine Link Between Mother and Child. *Breastfeeding Medicine*. 2009;4(1):3-10.
14. Choi HK, Willett WC, Stampfer MJ, Rimm E, Hu FB. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes *mellitus* in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2005;165(9):997-1003.
15. Dror DK. Dairy consumption and pre-school, school-age and adolescent obesity in developed countries: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2014;15(6):516-27.
16. Bergholdt HK, Nordestgaard BG, Ellervik C. Milk intake is not associated with low risk of diabetes or overweight-obesity: a Mendelian randomization study in 97,811 Danish individuals. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2015;102(2):487-96.
17. Rivera-Dommarco J, López-Olmedo N, Aburto-Soto T, Pedraza-Zamora L, Sánchez-Pimienta T. Consumo de productos lácteos en población mexicana. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. ISBN 978-607-511-134-6. Primera edición, 2014 México: Instituto Nacional de Salud Pública.
18. Wang H, Livingston KA, Fox CS, Meigs JB, Jacques PF. Yogurt consumption is associated with better diet quality and metabolic profile in American men and women. *Nutr Res*. 2013;33(1):18-26.
19. Melnik BC, Schmitz G, John S, Carrera-Bastos P, Lindeberg S, Cordain L. Metabolic effects of milk protein intake strongly depend on pre-existing metabolic and exercise status. *Nutr Metab (Lond.)*. 2013;10(1):60.
20. Yoon M-S. The Emerging Role of Branched-Chain Amino Acids in Insulin Resistance and Metabolism. *Nutrients*. 2016;8(7):405.
21. Rodríguez-López R, González-Carpio M, Serrano MV, et al. Asociación de polimorfismos en el gen FTO con la obesidad mórbida en la población extremeña. *Endocrinología y Nutrición*. 2010;57(5):203-9.
22. Melnik BC. Evidence for acne-promoting effects of milk and other insulinotropic dairy products. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2011;67:131-45.
23. Melnik BC. Excessive Leucine-mTORC1-Signalling of Cow Milk-Based Infant Formula: The Missing Link to Understand Early Childhood Obesity. *Journal of Obesity*. 2012;2012 (3 Suppl 2):1-14.
24. Fekete ÁA, Givens DI, Lovegrove JA. Can milk proteins be a useful tool in the management of cardiometabolic health? An updated review of human intervention trials. *Proc Nutr Soc*. 2016;1-14.
25. Hartwig FP, Horta BL, Smith GD, de Mola CL, Victora CG. Association of lactase persistence genotype with milk consumption, obesity and blood pressure: a Mendelian randomization study in the 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort, with a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2016;:dyw074.