



**UNIVERSIDAD DE CHILE**

**INSTITUTO DE NUTRICIÓN Y TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS**

**Doctor Fernando Monckeberg Barros**

**“ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE GLICEMIA DURANTE EL EMBARAZO Y  
ESTADO NUTRICIONAL EN EL PRIMER AÑO DE VIDA EN BENEFICIARIOS  
DEL SISTEMA PÚBLICO DE SALUD DEL ÁREA SUR ORIENTE DE  
SANTIAGO”**

**Tesista: Leonila Valenzuela Barriga**

**Directora de Tesis: Camila Corvalán Aguilar**

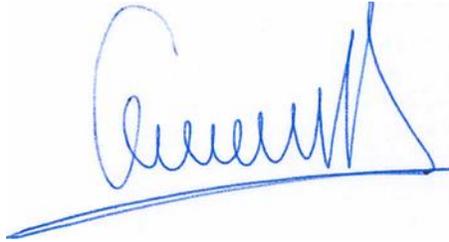
**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN NUTRICIÓN Y ALIMENTOS  
MENCIÓN PROMOCIÓN DE LA SALUD Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES  
CRÓNICAS ASOCIADAS A LA NUTRICIÓN**

Mayo 2018

Santiago-Chile

## AUTORIZACIÓN

El siguiente documento presentado como Proyecto de Tesis por la Estudiante Leonila Valenzuela Barriga, ha sido revisado y aprobado por mí como Directora de Tesis para la presentación formal ante la Comisión Evaluadora designada por el Comité Académico del Magíster en Nutrición y Alimentos.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Camila Corvalán Aguilar', written over a horizontal line.

---

**Profesora Camila Corvalán Aguilar**

Santiago de Chile, 29 de mayo 2018

**ii. COMISIÓN DE TESIS**

---

**Profesora María Luisa Garmendia**

---

**Profesora Marcela Araya**

---

**Profesor Francisco Mardones**

### **iii. DEDICATORIA**

A mi amada familia.

### **iv. AGRADECIMIENTOS**

A Dios por su eterno amor, por estar a mi lado en cada momento.

A mi amado esposo, por su gran paciencia, compartir mis sueños, alegrías y sobre todo por apoyarme incondicionalmente en todo este proceso.

A mis padres por sus enseñanzas de vida, perseverancia, fortaleza y por sus oraciones constantes.

A mi directora de tesis Dra. Camila Corvalán, por tener la puerta abierta para guiarme, resolver mis dudas con paciencia y compartir sus conocimientos. Por el apoyo en todo el proceso como colaboradora crítica.

A los miembros de la Comisión de Tesis, Dra. María Luisa Garmendia, Dra. Marcela Araya, Dr. Francisco Mardones, por sus orientaciones y sugerencias que fueron mejorando la tesis.

## v. ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	1
ABSTRACT .....	3
INTRODUCCIÓN.....	5
Marco Teórico .....	6
HIPÓTESIS .....	12
OBJETIVOS.....	12
Objetivo General.....	12
Objetivos Específicos.....	12
METODOLOGÍA.....	13
Diseño .....	13
Universo y muestra .....	13
Recolección de datos.....	16
Variables: Definición y Operacionalización.....	18
Análisis estadístico.....	21
RESULTADOS .....	23
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES .....	38
REFERENCIAS .....	39

## vi. ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características seleccionadas de embarazadas y sus hijos participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCS), según inclusión o exclusión en el presente estudio (n=1666) .....	26
<b>Tabla 2.</b> Características generales y de control de glicemia de 1666 embarazadas participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCS), según presencia de exceso de peso .....	27
<b>Tabla 3.</b> Características antropométricas de la descendencia de mujeres participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCS), según sexo (n=1666) .....	28
<b>Tabla 4.</b> Asociación entre niveles de glicemia (continua) durante el embarazo y peso para la talla en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil”(CHiMINCS) (n=1666) (Coeficientes estandarizados) .....	29
<b>Tabla 5.</b> Asociación entre niveles de glicemia (continua) durante el embarazo y talla para la edad en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCS) (n=1666) (Coeficientes estandarizados) .....	29
<b>Tabla 6.</b> Asociación entre niveles de glicemia (continua) durante el embarazo y peso para la talla (exceso de peso) en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCS) (n=1666).....	30
<b>Tabla 7.</b> Asociación entre niveles de glicemia (continua) durante el embarazo y talla para la edad (talla normal-baja) en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCS) (n=1666) .....	30
<b>Tabla 8.</b> Asociación entre niveles de glicemia (rangos subclínicos) durante el embarazo y peso para la talla en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCS) (n=1377) (Coeficientes estandarizados).....	31
<b>Tabla 9.</b> Asociación entre niveles de glicemia (rangos subclínicos) durante el embarazo y peso para la talla (exceso de peso) en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCS) (n=1377) .....	31

## **vii. ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Flujograma de obtención de la muestra final del estudio .....	15
<b>Figura 2.</b> Clasificación de las variables de estudio .....	18

## viii. ANEXOS

### ANEXO 1. Ajustado por ganancia de peso gestacional

**Tabla 10.** Asociación entre niveles de glicemia (continua) durante el embarazo y peso para la talla en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCs) (n=1666) (Coeficientes estandarizados)

..... 50

**Tabla 11.** Asociación entre niveles de glicemia (continua) durante el embarazo y peso para la talla (exceso de peso) en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCs) (n=1666)

..... 50

### ANEXO 2. Sin las embarazadas con diabetes pre-gestacional según guía chilena

**Tabla 12.** Asociación entre niveles de glicemia (continua) durante el embarazo y peso para la talla en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCs) (n=1664)(Coeficientes estandarizados)

..... 51

**Tabla 13.** Asociación entre niveles de glicemia (continua) durante el embarazo y peso para la talla (exceso de peso) en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCs) (n=1664)

..... 51

## **ix. LISTA DE ABREVIATURAS**

DMG= Diabetes mellitus gestacional

IMC= Índice de masa corporal

TNF= Factor de necrosis tumoral

RI= Resistencia a la insulina

OMS= Organización Mundial de la Salud

NDDG= Grupo Nacional de Datos de Diabetes

IADPSG= Asociación Internacional de Diabetes y Embarazo Grupo de Estudio

ADA= Asociación Americana de Diabetes

HAPO= Estudio hiperglicemia y resultados adversos del embarazo

HDL= Lipoproteínas de alta densidad

CHiMINCs= Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil

APS= Atención primaria de salud

CESFAM= Centro de salud familiar

T/E= Talla para la edad

P/T= Peso para la talla

## RESUMEN

**Introducción:** La obesidad infantil en Chile presenta una prevalencia alta y creciente desde los primeros años de vida. La exposición a diabetes durante el embarazo aumenta el riesgo de obesidad en la infancia y en el adulto, particularmente en coexistencia de obesidad materna. Sin embargo, es menos claro si elevaciones de la glicemia durante el embarazo que no alcanzan niveles de diabetes tienen un efecto similar.

**Objetivo:** Evaluar la asociación entre niveles de glicemia durante el embarazo y estado nutricional en el primer año de vida en lactantes beneficiarios del área Sur Oriente de Santiago, considerando como potencial variable interviniente (de interacción o confusión) el estado nutricional materno pre-gestacional.

**Metodología:** Cohorte de 1666 pares de madres-hijos, en los que se obtuvieron desde registros médicos: 1. el estado nutricional materno pre-gestacional, 2. los niveles de glicemia en ayunas a las 14 y 24-28 semanas de gestación y los niveles de glicemia post-carga a las 24-28 semanas y 3. peso y talla de la descendencia en el primer año de vida (nacimiento, 6 y 12 meses de edad). La asociación entre niveles de glicemia durante el embarazo y estado nutricional de la descendencia se evaluó mediante análisis de regresión lineal múltiple y logística en que se consideró el potencial rol modificador de efecto o de confusión del estado nutricional materno pre-gestacional.

**Resultados:** La prevalencia de obesidad materna fue 26% y de diabetes gestacional fue 32%. Los niveles de glicemia en ayunas a las 14 semanas de gestación ( $\beta$ :0.09; IC del 95%: 0.03, 0.015;  $p=0.002$ ) y glicemia post-carga a las 24-28 semanas ( $\beta$ :0.07; IC del 95%: 0.00, 0.13;  $p=0.038$ ) se asociaron positivamente con el peso para la talla al nacimiento, mientras que la glicemia en ayunas a las 24-28 semanas de gestación se asoció positivamente con peso para la talla a los 12 meses ( $\beta$ :0.07; IC del 95%: 0.01, 0.14;  $p=0.028$ ), independientes del estado nutricional materno pre-gestacional. Cuando se eliminan los casos de diabetes pre-existente o de diabetes gestacional esta relación persiste pero sólo entre glicemia en ayunas a las 14 semanas y peso para la talla al nacimiento ( $\beta$ :0.08; IC del 95%: 0.01, 0.14;  $p=0.019$ ).

**Conclusiones:** En mujeres gestantes chilenas del área pública hay una alta prevalencia de obesidad y diabetes gestacional. Los niveles de glicemia durante el embarazo se asocian con mayor peso para la talla del recién nacido, independiente del estado nutricional pre-gestacional e incluso en rangos sub-clínicos de glicemia. Estos resultados sugieren que es importante mantener un control metabólico más estrecho en nuestra población de gestantes para evitar potenciales consecuencias negativas en la descendencia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Childhood obesity in Chile has a high and growing prevalence from the first years of life. Exposure to diabetes during pregnancy increases the risk of obesity in childhood and in adults, particularly in the coexistence of maternal obesity. However, it is less clear if elevations of blood sugar during pregnancy that do not reach diabetes levels have a similar effect.

**Objective:** To evaluate the association between glycemia levels during pregnancy and nutritional status in the first year of life in infants who are beneficiaries of the South East area of Santiago, considering as a potential intervener variable (of interaction or confusion) the pre-gestational maternal nutritional status.

**Methodology:** Cohort of 1666 pairs of mothers-children, in which were obtained from medical records: 1. maternal pre-gestational nutritional status, 2. fasting blood glucose levels at 14 and 24-28 weeks of gestation and levels of post-load glycemia at 24-28 weeks and 3. weight and height of the offspring in the first year of life (birth, 6 and 12 months of age). The association between glycemia levels during pregnancy and nutritional status of the offspring was evaluated by means of multiple linear regression and logistic analysis in which the potential role modifier of effect or confusion of pre-gestational maternal nutritional status was considered.

**Results:** The prevalence of maternal obesity was 26% and gestational diabetes was 32%. Fasting blood glucose levels at 14 weeks of gestation ( $\beta$ : 0.09; 95% CI: 0.03, 0.015;  $P = 0.002$ ) and post-load glycemia at 24-28 weeks ( $\beta$ : 0.07; 95% CI: 0.00, 0.13;  $P = 0.038$ ) were positively associated with weight for height at birth, while fasting blood glucose at 24-28 weeks of gestation was positively associated with weight for height at 12 months ( $\beta$ : 0.07; 95% CI: 0.01, 0.14;  $P = 0.028$ ), independent of pre-gestational maternal nutritional status. When cases of pre-existing diabetes or gestational diabetes are eliminated this relationship persists but only between fasting glycemia at 14 weeks and weight for height at birth ( $\beta$ : 0.08; 95% CI: 0.01, 0.14;  $P = 0.019$ ).

**Conclusions:** In Chilean pregnant women in the public area there is a high prevalence of obesity and gestational diabetes. The levels of glycemia during pregnancy are associated with greater weight for the size of the newborn, independent of the pre-gestational nutritional status and even in sub-clinical ranges of glycemia. These results suggest that it is important to maintain a closer metabolic control in our population of pregnant women to avoid potential negative consequences in offspring.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil en Chile presenta una prevalencia alta y creciente desde los primeros años de vida. En el 2015, el 11.1% de los niños (as) menores de 6 años que se controlan en el sistema público de salud, padece de obesidad, a lo cual se agrega un 23,2% con sobrepeso, actualmente uno de cada tres niños tiene un peso sobre el rango normal [1]. Estas cifras preocupan ya que es sabido que los niños obesos son más propensos a convertirse en adultos obesos y presentar enfermedades crónicas no transmisibles más tempranamente [2-3] entre otras muchas complicaciones.

Creciente evidencia sugiere que los orígenes de la obesidad y sus disparidades se pueden encontrar en los "primeros 1.000 días de vida", definidos como el periodo desde la concepción hasta los 2 años [4]. Este es un período sensible en el que los nutrientes y otros factores ambientales pueden condicionar la expresión de genes y determinar la salud futura [5]. Algunos de los factores de riesgo de obesidad identificados en este período son: estado nutricional materno durante la gestación [6-9], lactancia materna y la introducción de la alimentación complementaria [10].

No obstante, el efecto de algunos otros factores, como por ejemplo los niveles de glicemia durante el embarazo, sigue siendo controversial. Estudios epidemiológicos indican que la exposición a diabetes durante el embarazo aumenta el riesgo de obesidad en la infancia y en el adulto [11-12], particularmente en coexistencia de obesidad materna [13-14]. Sin embargo, es menos claro si elevaciones de la glicemia que no alcanzan niveles de diabetes tienen un efecto similar.

En Chile, la obesidad en mujeres en edad fértil de 17 a 45 años es de 23.6% y el sobrepeso 32.1% [15]. Mientras que, la prevalencia de obesidad y sobrepeso en embarazadas atendidas en el sistema público de salud es de 62.5% [1]. En cuanto a las alteraciones de la glicemia, las estadísticas del programa salud de la mujer, reportan que en el año 2012 el 5.1% del total de mujeres que ingresaron a control prenatal en el sistema público tenía antecedentes de diabetes [16]. Sin embargo, la prevalencia de alteraciones de glicemia e insulino-resistencia durante el embarazo es menos conocida. Un estudio en 1774

embarazadas atendidas en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, región metropolitana, reportó una prevalencia del 9,7% para diabetes gestacional en el año 2014 [17].

No obstante, dada la actual epidemia de obesidad materna y su asociación con alteraciones del metabolismo de la glucosa, es factible hipotetizar que las alteraciones de la glucosa durante el embarazo van también en aumento. Si a su vez, estas alteraciones leves de la glicemia durante el embarazo se asociaran con una mayor predisposición a obesidad en la progeñie, entonces enfrentaríamos un círculo vicioso de riesgo de obesidad.

### **Marco Teórico**

Los primeros 1.000 días de vida, desde la concepción hasta la edad de 2 años, representan un período crítico para el desarrollo y la prevención de la obesidad. La evidencia indica que las influencias durante la etapa prenatal e infancia pueden alterar el riesgo de por vida de presentar obesidad [10] [18]. Las alteraciones en las condiciones intrauterinas como la exposición a la sobrealimentación, obesidad de la madre y diabetes mellitus gestacional (DMG) pueden programar al feto a ser más propenso a la obesidad, por la mayor exposición a los nutrientes que se transfieren a través de la circulación placentaria [19], por cambios epigenéticos en el tejido adiposo e hígado, cambios hipotalámicos relacionados con el control de la saciedad, cambios en la señalización de la insulina y las vías del metabolismo de los ácidos grasos en el hígado y el músculo [20-21]. En la gestación tardía hay otras vías que llevan a la programación de la obesidad en la progeñie como son el aumento en la expresión de la leptina en los depósitos de grasa visceral y subcutánea, disminución del número de células beta en el páncreas del feto y la reducción de la concentración de insulina en el plasma [21]. Mientras que, en el período posnatal la obesidad y las dietas altas en grasas están relacionados con cambios en el microbioma y aparición de resistencia central de la leptina [20] [22].

Revisiones sistemáticas de la literatura han resumido la evidencia epidemiológica sobre cuáles serían los factores temprano que condicionan la aparición de obesidad infantil. Hoy existe acuerdo que factores como el índice de masa corporal (IMC) de la madre, exposición

prenatal al tabaco, exceso de ganancia de peso durante la gestación, peso al nacer elevado, y la ganancia de peso acelerada del lactante, aumentarían el riesgo de obesidad en la prole [4] [10] [18] [23]. En una cohorte de niños chilenos de ingresos medios-bajos con parto normal, cuatro factores durante el período prenatal y el primer año de vida se asociaron con sobrepeso a los 7 años: IMC pre-embarazo, índice de masa corporal al nacer, aumento de IMC entre 0 y 12 meses y el orden de nacimiento [24]. El rol de la alimentación en los primeros años de vida es más controversial; algunos estudios indican que la introducción de alimentos sólidos antes de los 4 meses sería de riesgo [4] [25], mientras que los períodos más prolongados de lactancia materna serían protectores [23] [26-27].

Dentro de todos estos factores de riesgo tempranos de obesidad, la obesidad materna es uno de los factores de riesgo más importantes. En América Latina siete de cada diez mujeres en edad fértil tiene sobrepeso u obesidad [28]. Chile no escapa a esta realidad, una de cada cuatro mujeres en edad fértil presenta obesidad y una de cada tres mujeres embarazadas tiene esta misma condición [29-30]. Estas madres son más propensas a tener bebés con un mayor peso al nacer y mayor masa grasa, entre otras alteraciones [31-33]. Por consiguiente, los hijos de madres con sobrepeso tienen un mayor riesgo de desarrollar obesidad abdominal o general y trastornos metabólicos relacionados más adelante en la vida [34-38].

La diabetes mellitus gestacional es otro de los factores que más consistentemente se han asociado a mayor riesgo de obesidad en la niñez. Las madres obesas (pre-embarazo) tienen 4 veces más riesgo de desarrollar diabetes gestacional en comparación con las mujeres con estado nutricional normal [39-42]. Sin embargo, la presencia de diabetes gestacional se asocia con mayor porcentaje de grasa corporal y riesgo de obesidad en la infancia y adolescencia [43-45], aún después de controlar el efecto del exceso de peso materno.

La homeostasis de la glucosa en el primer trimestre de embarazo es similar a la condición no embarazada, a medida que avanza el embarazo, aumenta la producción hepática basal de glucosa y en respuesta se produce un aumento progresivo de la secreción de insulina. Se ha reportado que los niveles de insulina en ayunas son 29% más altos en el segundo trimestre y 61% más altos en el tercer trimestre del embarazo [46]. Lo que refleja una disminución fisiológica en la sensibilidad periférica a la insulina a medida que avanza el embarazo. Esta disminución está mediada por una serie de factores tales como: el aumento en los niveles de estrógeno, progesterona, prolactina, lactógeno placentario humano, entre otros. Cada una de estas hormonas tiene efectos específicos. El aumento en los niveles de estrógenos disminuye la sensibilidad a la insulina, mientras que el aumento gradual de progesterona se asocia con un aumento de la insulina inducida por la disminución en la translocación de GLUT4 y la inhibición de la captación de glucosa. A su vez, el aumento de los niveles de prolactina genera un aumento de la insulinemia, en tanto el aumento del lactógeno placentario humano aumenta la lipólisis en la madre y la acción de resistencia periférica por alteración del transportador GLUT4. Finalmente, el aumento de la hormona de crecimiento de la placenta humana aumenta la insulinemia y disminuye la captación de glucosa. Otros factores como el aumento de los niveles de cortisol sérico y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  TNF interrumpen la vía de señalización de la insulina, que llevan a la aparición de resistencia a la insulina (RI) durante el embarazo normal [47]. La RI materna conduce a una mayor utilización de las grasas que los carbohidratos para asegurar energía a la madre y los hidratos de carbono destinados para el feto [48]. Por lo tanto, el desarrollo de RI sirve como una adaptación fisiológica de la madre para asegurar el suministro de hidratos de carbono adecuados para el rápido crecimiento del feto.

Dado este proceso fisiológico de RI, resulta fundamental controlar la glicemia y la tolerancia a la glucosa en diferentes momentos del embarazo. Al inicio del embarazo los niveles de glicemia reflejan el estado preconcepcional, los niveles a las 24-28 semanas de gestación marcan el alza de las hormonas diabetogénicas que generan insulino-resistencia y los niveles al final del embarazo son el resultado de la disminución gradual de la sensibilidad a la insulina [49-50].

Recientemente, la International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group 2010 (IADPSG), la American Diabetes Association 2011 (ADA) y la Organización Mundial de la Salud 2013 (OMS) han formulado nuevos criterios más rigurosos para el diagnóstico y clasificación de la diabetes en el embarazo [51], en base a el estudio HAPO que mostró resultados perinatales adversos a niveles anteriormente considerados como de hiperglicemia materna normal [52]. Las nuevas recomendaciones sugieren realizar glicemia en ayunas, hemoglobina glicosilada o glucosa plasmática (sin ayuno) en todas las mujeres en la primera visita prenatal y a las 24-28 semanas de gestación. Las directrices revisadas indican que un diagnóstico de DMG se hace cuando los resultados, de glucosa plasmática en ayunas es  $\geq 92$  mg/dl y glucosa plasmática de 2 horas es  $\geq 153$  mg /dl después de una carga oral de 75 g de glucosa.

Los estudios en humanos y en animales muestran que la diabetes materna induce hiperglucemia fetal, alteraciones en la expresión génica relacionada con: función de las células  $\beta$  del páncreas (deterioro), expresión de adiponectina (genes relacionados con el metabolismo de la glucosa y ácidos grasos), expresión del gen de la leptina (disminución), cambio en la metilación de uno de los transportadores de colesterol a las apolipoproteínas y un contribuyente a la formación de HDL (genes relacionado con el metabolismo de los lípidos y energético) [53-54].

Sin embargo, la mayoría de los estudios se han centrado en explorar el rol de DMG, adquiriendo relevancia solo recientemente el saber si los valores elevados de glucosa en el embarazo, pero que están por debajo de los puntos de corte para diagnosticar diabetes gestacional, tienen un efecto similar en el riesgo de obesidad de la progeñie. Desde un punto de vista biológico, resulta plausible que las mujeres con niveles ligeramente elevados de glucosa en el embarazo, pero que no presentan diabetes puedan tener hijos con mayor adiposidad y predisposición a obesidad, como resultado de mecanismos similares de los hijos de mujeres con diabetes gestacional.

La evidencia epidemiológica emergente pero limitada indica que la hiperglicemia materna sin un diagnóstico de DMG puede alterar la adiposidad infantil a tan temprana edad como es el caso del recién nacido [55]. En el estudio hiperglicemia y resultados adversos del

embarazo (HAPO) se encontraron asociaciones de la glucosa materna y adiposidad neonatal en toda la gama de concentraciones de glucosa, incluso a niveles por debajo de los criterios diagnósticos de DMG [52] [56]. En otro estudio multiétnico de 1081 embarazadas también se observó una relación continua entre la glicemia materna (en toda su distribución) a las 26-28 semanas de gestación y adiposidad neonatal (peso al nacer, pliegues cutáneos) [55]. Sin embargo, el efecto que tendría en la adiposidad en los primeros años de vida es aún dudoso. En el estudio HAPO Belfast (uno de los quince centros de estudio del estudio HAPO) se encontró que las concentraciones de glucosa materna durante el embarazo dejaron de asociarse con adiposidad a los 2 años y tampoco volvieron a asociarse a los 5-7 años [57-58]. En una cohorte de 266 mujeres de origen mexicano-estadounidenses se encontró que el aumento de niveles de glucosa al final del segundo trimestre de embarazo (dentro de rangos normales) se asocia con mayor IMC en la descendencia a los 7 años de edad [59], lo que está en línea con observaciones realizadas en mujeres con DMG donde se ha observado asociación con adiposidad al nacimiento y en edades más avanzadas desde los 4 años [60-61]. Estos resultados sugieren que es probable que el impacto de la glicemia materna (dentro de rangos normales) durante el embarazo tenga efecto en la adiposidad del recién nacido y después más tardíamente como desde la etapa escolar en adelante.

Estudios también sugieren que el efecto de las alteraciones de la glicemia serían mayores en mujeres con estado nutricional normal. En una cohorte de mujeres mexicano-estadounidenses se observa que el riesgo de mayor obesidad en los hijos de mujeres con niveles altos de glicemia se presenta desde los 2 años en madres no obesas, mientras que en los hijos de madres obesas ese riesgo no se observa por lo menos en el período entre 2 a 7 años [59]. Asimismo en un estudio multiétnico de 937 mujeres se vuelve a observar que los niveles de glicemia se asociaron positivamente con el peso al nacer y el peso durante los primeros tres años de vida pero solo en los hijos de madres con estado nutricional normal. Esta evidencia sugiere que la relación entre niveles de glicemia durante el embarazo y crecimiento (adiposidad) de la descendencia pareciera estar modificada por la obesidad antes del embarazo [62].

El objetivo del presente estudio es evaluar la asociación entre niveles de glicemia durante el embarazo y estado nutricional en el primer año de vida en lactantes beneficiarios del área Sur Oriente de Santiago, considerando como potencial variable interviniente (de interacción o confusión) el estado nutricional materno pre-gestacional. En la actualidad, no hay reportes que nos informen sobre las alteraciones de la glicemia e insulino-resistencia en la población gestante. Sin embargo, el aumento de la prevalencia de obesidad junto con una fecundidad más tardía (mediana de edad de las mujeres 31 años) y el aumento de la prevalencia de diabetes en las mujeres de mayor edad (0,6% y 4,7% en el grupo de 15-24 y 25-44 años, respectivamente) [15] permiten pronosticar que las alteraciones de la glicemia y la diabetes en el embarazo son frecuentes en nuestra población y además seguirán aumentando en los próximos años. De resultar cierta la hipótesis planteada por este estudio, debería expandirse el sistema de pesquisa y de tratamiento de embarazadas con alteraciones de glicemia, con el objetivo de realizar prevención temprana de las alteraciones de adiposidad de los recién nacidos.

## **HIPÓTESIS**

Los niveles de glicemia durante el embarazo se asocian positivamente con los indicadores de adiposidad (sobrepeso y obesidad) de la descendencia entre los 0 y 1 año de edad en una muestra de embarazadas del área Sur Oriente de Santiago, especialmente en las mujeres con estado nutricional normal al inicio del embarazo.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Evaluar la asociación entre niveles de glicemia durante el embarazo y estado nutricional en el primer año de vida en lactantes beneficiarios del área Sur Oriente de Santiago, considerando como potencial variable interviniente (de interacción o confusión) el estado nutricional materno pre-gestacional.

### **Objetivos Específicos**

Describir el control metabólico (niveles de glicemia en ayunas a las 14 y 24-28 semanas de gestación; niveles de glicemia post-carga a las 24-28 semanas, y prevalencia de diabetes gestacional) de gestantes del área Sur Oriente de Santiago, según estado nutricional pre-gestacional de la madre.

Describir el peso al nacer, longitud del recién nacido, edad gestacional al momento del parto y estado nutricional (talla para la edad, peso para la talla, prevalencia de exceso de peso) de la descendencia al nacimiento, 6 y 12 meses, según sexo.

Determinar la asociación entre control metabólico de las madres (niveles de glicemia a las 14 y 24-28 semanas de gestación y niveles de glicemia post-carga a las 24-28 semanas) y el estado nutricional (talla para la edad, peso para la talla, prevalencia de exceso de peso) al nacimiento, a los 6 y 12 meses, según estado nutricional pre-gestacional de la madre y sexo del niño y considerando potenciales variables de confusión.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño**

Estudio de cohorte prospectiva. El año 2013 se inició el seguimiento de embarazadas y sus hijos pertenecientes al área Sur Oriente de Santiago en el “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCs) que tenía por objetivo evaluar el impacto de una intervención de monitoreo de peso durante el embarazo en el control de peso y metabólico de las embarazadas. En el presente estudio fueron analizados los datos recogidos en la línea base de este proyecto para evaluar la asociación entre niveles de glicemia materna durante el embarazo y estado nutricional de su descendencia.

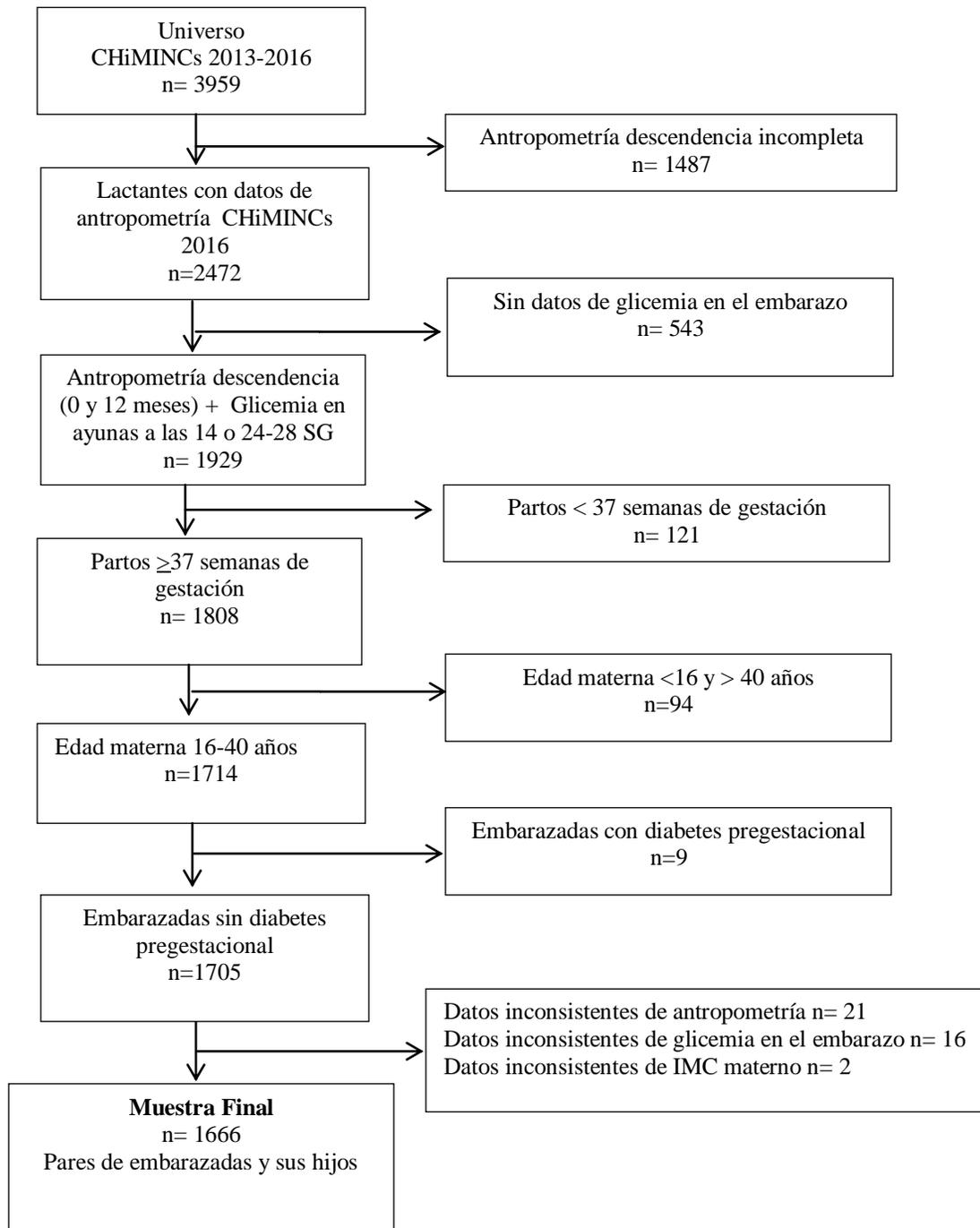
### **Universo y muestra**

En el estudio CHiMINCs se invitó a participar a embarazadas de dos de las principales comunas del área Sur Oriente de Santiago (La Florida y Puente Alto) que fueran atendidas en centros de atención primaria con >400 partos al año (La Florida n=5 y Puente Alto n=7). Las mujeres que buscaban atención prenatal antes de las 15 semanas de gestación, que residían dentro de un área de influencia de los centros de salud seleccionados, y que expresaban no estar pensando en cambiar de residencia en los próximos dos años fueron invitadas a participar del estudio. Las mujeres embarazadas clasificadas en la primera visita prenatal como de alto riesgo de acuerdo con las normas del Ministerio de Salud de Chile (es decir, edad <16 o >40 años, condiciones médicas pre-gestacionales (hipertensión, diabetes insulino dependiente, enfermedad renal o cardíaca crónica, abuso de droga); eventos adversos anteriores relacionados con embarazo (muerte fetal/neonatal, múltiples abortos, peso al nacer <2.500g o >4500g, parto prematuro, defectos de nacimiento, hospitalización debido a hipertensión o preeclampsia, cirugías uterina previa, isoimmunización RH; diabetes mellitus gestacional); problemas relacionados con el embarazo (gestación múltiple, sangrado vaginal, masa pélvica)) y/o bajo peso (IMC<18.5 kg/mt<sup>2</sup>) fueron excluidas. Entre el año 2013 y 2016 se obtuvieron 5585 embarazadas que aceptaron participar en el estudio, de las cuales hubo una pérdida de 29.1% de gestantes que no llegaron a un embarazo a

término, quedando el universo del estudio conformada por 3959 pares de embarazadas y sus hijos nacidos vivos.

El estudio fue aprobado por los comités de ética del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Chile, Universidad Católica de Chile y Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente. Todas las participantes firmaron un consentimiento informado autorizando la utilización de la información de los registros médicos.

El universo del presente estudio se constituyó con los 3959 pares de embarazadas e hijos participantes del Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil (CHiMINCs) en los años 2013-2016. De estas 3959 diadas de datos disponibles en ficha electrónica, se excluyeron: 1487 diadas sin datos de antropometría de la descendencia, 543 diadas sin información de niveles de glicemia en ayunas en el embarazo, 121 diadas de partos <37 semanas de gestación, 94 diadas con edad materna < 16 o >40 años, 9 embarazadas con diabetes pre-gestacional, 39 diadas de datos inconsistentes. Adicionalmente, en los análisis de interacción fueron excluidas 31 diadas en las que no se contaba con información de antropometría materna pre-embarazo. Por lo que el tamaño de muestra final de este estudio quedó conformado por 1666 diadas.



**Figura 1:** Flujograma de obtención de la muestra final del estudio

**Cálculo de poder: 1666 diadas permiten estimar con un poder de 80%** tamaños de efectos considerados pequeños ( $f^2=0.009$ ) asumiendo 9 predictores (dadas las variables de control) y un nivel de confianza de 95%; estos tamaños de muestra son compatibles con las asociaciones descritas en la literatura [55] [62]. Este tamaño de muestra también permite estimar el potencial efecto de interacción del estado nutricional pre-gestacional materno ya que asumiendo una prevalencia de exceso de peso de 30% ( $n=489$ ) se podría estimar con un poder de 80% tamaños de efectos que siguen siendo considerados pequeños ( $f^2=0.03$ ) asumiendo 9 predictores (dadas las variables de control) y un nivel de confianza de 95%.

### **Recolección de datos**

Todos los datos fueron recogidos como parte de las actividades médicas de rutina. Los centros de salud han implementado registros electrónicos de salud desde el 2009 (comuna Puente Alto, a través del sistema OMI y comuna La Florida, a través del sistema RAYEN) que permiten acceder a esta información vía archivos electrónicos.

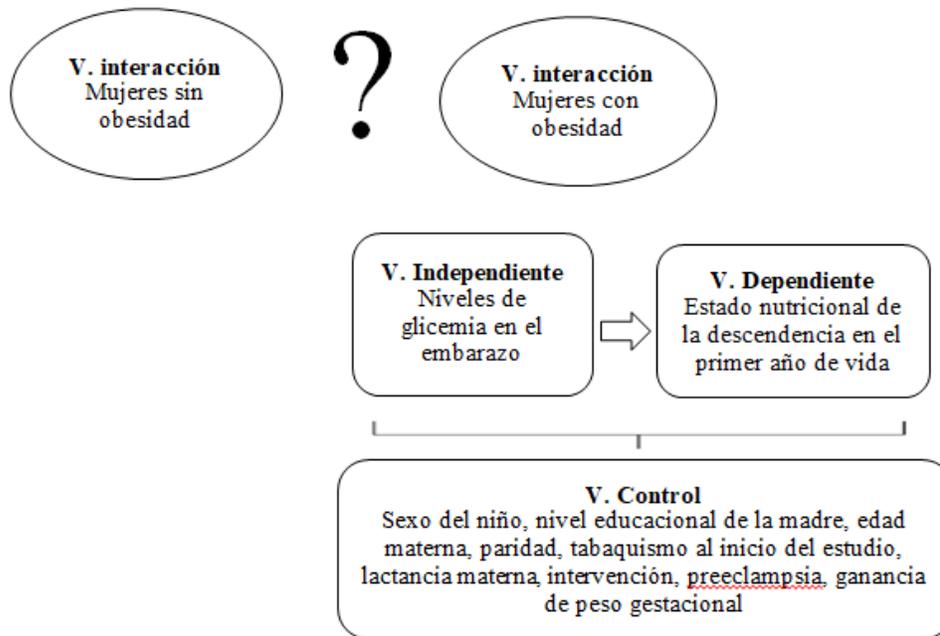
En Chile, según criterios de tamizaje y diagnóstico de diabetes gestacional en el sistema de salud las concentraciones de glicemia en ayunas se toman en todas las mujeres durante el embarazo (14 y 24-28 semanas de gestación) y adicionalmente, a las 24-28 semanas se toman los niveles de glicemia post-carga. Aproximadamente, el 80% de las embarazadas chilenas son atendidas en el sistema público de salud [63]. De las cuales el 87% ingresan a control prenatal, antes de las 14 semanas de gestación [64]. Los exámenes de glicemia son tomados por profesionales de la salud según normas de procedimiento de toma de muestra en el centro de salud familiar (CESFAM), con instrucciones a las embarazadas para la obtención de muestra, entre las cuales deben asistir con ayuno previo de al menos ocho horas. Posteriormente las muestras son llevadas a un laboratorio clínico comunal donde es analizado por un tecnólogo médico, con protocolos de confiabilidad. Estos laboratorios cuentan con controles de evaluación externa de calidad nacional que imparte el Instituto de Salud Pública. Con participación de rondas interlaboratorio, además de realizar diariamente un control de calidad interno para asegurar la precisión de los resultados que se emiten.

Los datos antropométricos (peso, longitud) de los lactantes al nacimiento fueron obtenidos de información del hospital. En Chile, la atención inmediata del recién nacido (primeras 4

horas de vida) considera que un matrn (a) y/o tcnico paramdico capacitado bajo supervisi3n, siga el protocolo del “Manual de procedimiento para la atenci3n del reci3n nacido en el per3odo inmediato y puerperio en servicios de obstetricia y ginecolog3a” en el que se registra una serie de informaci3n que incluye antropometr3a del reci3n nacido. Es sabido que los reci3n nacidos suelen tener los miembros flexionados por la postura fetal, lo que dificulta la t3cnica de medici3n de la longitud [65], a pesar de la posibilidad de error en la medici3n, se ha descrito ser un indicador clave en la salud del reci3n nacido [66].

A los 6 y 12 meses de vida la informaci3n antropom3trica del lactante fue obtenida de las fichas electr3nicas de los centros de salud. En dichos centros, profesional capacitado realiza mediciones de peso y talla de acuerdo a la “Norma T3cnica para la supervisi3n de ni3os y ni3as de 0 a 9 a3os en Atenci3n Primaria de Salud”. La asistencia a los controles de salud en el menor de 2 a3os es del 74% [67], es alta ya que es un requisito para la entrega de leche por parte de los centros de salud.

El estado nutricional pre-gestacional de la madre se obtuvo a partir de las mediciones antropom3tricas (peso, talla) que se realizan en el primer control prenatal por profesional especializado en los centros de salud. La informaci3n de nivel educacional materno, edad materna, duraci3n lactancia materna, sexo del ni3o, paridad, tabaquismo materno al inicio del estudio fue tambi3n obtenida de los registros cl3nicos de los centros de salud, y corresponde a informaci3n autorreferida por la madre. La ganancia de peso gestacional fue obtenida a partir de mediciones antropom3tricas (peso) que se realizan en los controles rutinarios de salud por profesional capacitado. La presencia o ausencia de preeclampsia se obtuvo de los criterios diagn3sticos a partir de mediciones de presi3n arterial en las embarazadas por profesionales de la salud. Finalmente la informaci3n de las embarazadas que tuvieron intervenci3n nutricional y de actividad f3sica fue obtenida de los registros del estudio CHiMINCs.



**Figura 2:** Clasificación de las variables de estudio

### **Variables: Definición y Operacionalización**

**Variable dependiente (respuesta):** estado nutricional en el primer año de vida (talla para la edad y peso para la talla al nacimiento, 6 y 12 meses de edad).

**Variables independientes (predictora):** concentraciones de glicemia en el embarazo (niveles de glicemia en ayunas a las 14 y 24-28 semanas de gestación; niveles de glicemia post-carga a las 24-28 semanas).

**Variable interviniente:** IMC de la madre pre-embarazo.

**Variables de control:** sexo del niño, nivel educacional, edad materna, lactancia materna, paridad, tabaquismo materno al inicio del estudio, preeclampsia, intervención materna y ganancia de peso gestacional.

A continuación se presenta una tabla con la definición y operacionalización de las variables; cuando corresponde se menciona la referencia utilizada para definir el punto de corte:

<b>I.- Variable respuesta</b>		
	<b>Definición</b>	<b>Operacionalización</b>
Estado nutricional de la descendencia	Con la información de peso y talla se calculó, peso para la talla (P/T) y talla para la edad (T/E), estimando puntaje z a partir de las normas de la OMS 2006 [68]	Se utilizó como variable continua y como variable categórica: -Peso para la talla: 0) Normal: niños con un puntaje Z menor a +1 (P/T) 1) Exceso de peso: niños que tienen un puntaje Z igual o mayor a +1 (P/T)  -Talla para la edad: 0) Talla normal: niños con puntaje Z igual o mayor a -1 (T/E) 1) Talla normal baja: niños con puntaje Z menor a -1 (T/E)
<b>II.- Variables independientes</b>		
Nivel de glicemia en el embarazo	Niveles de glicemia en ayunas a las 14 y 24-28 semanas de gestación; niveles de glicemia post-carga a las 24-28 semanas de acuerdo con IADPSG [51]	Se utilizó como variable continua.

Diabetes gestacional (análisis descriptivo)	Con los niveles de glicemia se determinó la presencia o ausencia de DMG según criterios IADPSG [51]	El diagnóstico de DMG se realizó cuando los resultados, de glucosa plasmática en ayunas fueron $\geq 92$ mg/dl y glucosa plasmática de 2 horas $\geq 153$ mg /dl después de una carga oral de 75 g de glucosa de acuerdo con IADPSG [51]
<b>III.- Variable interviniente</b>		
IMC de la madre pre-embarazo	Con los datos de peso, talla se calculó el IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) pre-embarazo de la madre	Se utilizó como variable continua y como variable dicotómica: 1) Normal ( $\text{IMC} < 25 \text{ Kg}/\text{m}^2$ ) 2) Exceso de peso ( $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg}/\text{m}^2$ )
<b>III.- Variables de control</b>		
Sexo	Sexo del niño	Se utilizó como variable dicotómica: 1) Hombre 2) Mujer
Nivel educacional	Nivel de estudios de la madre	Se utilizó como variable dicotómica: 0) Educación media incompleta o menos 1) Educación media completa o más
Edad materna	Edad en años de la madre en el momento del parto	Se utilizó como variable continua
Paridad	Número de hijos anteriores nacidos vivos	Se utilizó como variable dicotómica: 1) Primíparas 2) Multíparas
Tabaquismo materno al inicio del estudio	Consumo de tabaco de la madre al ingreso del estudio	Se utilizó como variable dicotómica: 0) No 1) Sí
Lactancia materna exclusiva	Lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses	Se utilizó como variable dicotómica: 0) No 1) Sí

Preeclampsia	Hipertensión materna durante el embarazo	Se utilizó como variable dicotómica: 0) No 1) Sí
Intervención materna	Intervención nutricional y de actividad física en embarazadas	Se utilizó como variable dicotómica: 0) No 1) Sí
Ganancia de peso gestacional	Ganancia de peso durante el embarazo	Se utilizó como variable continua.

### **Análisis estadístico**

Se realizó estadística descriptiva para conocer la distribución de la variable respuesta variable independiente, variables de control y potencial variable interviniente. En las variables continuas se realizaron cálculos de medidas de tendencia central y de dispersión, y en las variables categóricas cálculos de porcentaje.

Para describir el control metabólico se estimaron los promedios y desviación estándar de los niveles de glicemia en ayunas a las 14 y 24-28 semanas de gestación; niveles de glicemia post-carga a las 24-28 semanas y se compararon según estado nutricional de las gestantes, evaluando potenciales diferencias estadísticas a través de prueba t Student.

Para describir el estado nutricional se estimaron las prevalencias al nacimiento, 6 y 12 meses entre sexo a través de Chi 2.

Para evaluar las asociaciones entre control metabólico y estado nutricional del recién nacido se consideró la variable respuesta (estado nutricional) como variable continua y categórica. Cuando se utilizó la variable respuesta como continua se corrieron modelos de regresión lineal y se estimaron coeficientes estandarizados y sus correspondientes IC 95%; previamente se verificó que el modelo cumpliera con los supuestos. Cuando se utilizó la variable respuesta como categórica-dicotómica se corrieron modelos de regresión logística y se estimaron OR y sus correspondiente IC; también se verificaron los supuestos del modelo.

Para evaluar el potencial efecto modificador del estado nutricional pre-gestacional de la madre y del sexo del recién nacido, se corrieron modelos que incorporaron las interacciones entre variable predictor y el estado pre-gestacional (o sexo del recién nacido).

#### MODELO 1

En última instancia se evaluó el potencial efecto modificador del estado nutricional materno pre-gestacional y el sexo del recién nacido en el mismo modelo.

Variable respuesta= V. predictora + Estado pre-gestacional materno + V. predictora x Estado pre-gestacional materno + confusores (sexo)

Variable respuesta= V. predictora + Sexo RN + V. predictora x Sexo RN + confusores (estado pre-gestacional)

#### MODELO 2

Variable respuesta= V. predictora + Estado pre-gestacional materno + Sexo RN + V. predictora x Estado pre-gestacional materno x Sexo RN + V. predictora x Estado pre-gestacional materno + V. predictora x Sexo RN + Estado pre-gestacional materno x Sexo RN

Las interacciones resultaron no significativas ( $p > 0.05$ ), por lo que los modelos fueron ajustados por estas variables.

## RESULTADOS

La muestra final quedó conformada por 1666 diadas en las que se contó con datos antropométricos de la descendencia e información de glicemia en las embarazadas. La muestra incluida tuvo similar distribución de edad, índice de masa corporal (IMC), y sexo del recién nacido, pero leve menor escolaridad y menor tabaquismo al momento de ingresar al estudio, que las madres no incluidas (tabla 1).

Las características generales y de control de glicemia de las madres se muestran en la tabla 2. La edad promedio de las embarazadas fue de 25 años ( $\pm 5.78$ ), el mayor porcentaje había completado la enseñanza media o estudios de nivel superior, cerca de la mitad tenía al menos un hijo y casi la totalidad declara (99.5%; n=1643) no consumir tabaco al momento de ingresar al estudio. Del total de embarazadas la tercera parte presentó diabetes gestacional según criterios de la Asociación Internacional de Diabetes y Embarazo Grupo de Estudio (IADPSG) con promedios de niveles de glicemia en ayunas a las 14 semanas de gestación de 86.94 ( $\pm 8.56$ ), glicemia en ayunas a las 24-28 de 86.70 ( $\pm 10.75$ ), y de glicemia post-carga a las 24-28 semanas fue de 114.65 ( $\pm 26.09$ ); el 68.2% (n=940) de la descendencia tuvo menos de 6 meses de lactancia materna.

La media del IMC materno pre-gestacional fue de 27.04 ( $\pm 5.38$ ) y el 60.4% (n=988) del total de las gestantes presentó exceso de peso. Las madres con exceso de peso tuvieron 8 puntos más de IMC y aumentaron 3.5 kilos menos, en promedio tuvieron 3 años más de edad, mayor porcentaje de hijos, mayores niveles de glicemia en todos los momentos del embarazo y de diabetes gestacional, que las madres con estado nutricional normal; pero no difirieron en cuanto a nivel educacional materno, tabaquismo al inicio del estudio, preeclampsia y lactancia materna exclusiva.

Las características antropométricas de la descendencia se muestran en la tabla 3. La edad gestacional promedio al momento del parto fue de 39.00 ( $\pm 1.06$ ) semanas. El peso promedio al nacer en los lactantes fue de 3.44 (+0.44), aumentando 4,5 kg a los 6 meses, y casi 2 kilos a los 12 meses, siendo significativamente mayor el peso en los hombres que en las mujeres en todos los momentos estudiados (a los 12 meses el peso en los niños fue de

10.20  $\pm$ 1.12 y en las niñas 9.55  $\pm$ 1.15;  $p < 0.000$ ). La longitud promedio al nacer fue de 49.60 ( $\pm$ 1.86) aumentando en 17 cm hasta los 6 meses de vida, creciendo aproximadamente 9 cm hasta los 12 meses, siendo significativamente mayor la talla en hombres hasta los 12 meses de vida (a los 12 meses la talla de los niños fue 75.40  $\pm$ 2.45 versus las niñas 73.85  $\pm$ 2.54;  $p < 0.000$ ). La talla para la edad, al nacimiento fue próxima al 0 de la referencia OMS, a medida que aumenta la edad, los niños crecen un poco por debajo de la referencia OMS hasta los 12 meses. El puntaje Z del peso para la edad es un poco por encima de la referencia OMS manteniéndose constante hasta el año de vida. Tanto el IMC como el peso para la talla al nacimiento están alrededor de medio punto por sobre el puntaje z de la referencia OMS persistiendo este exceso relativamente constante hasta el año de vida. La prevalencia de exceso de peso en los recién nacidos es de 30.7% aumentando en 6 por ciento a los 6 meses, manteniéndose constante a los 12 meses de vida.

#### **Asociación entre niveles de glicemia de las embarazadas y estado nutricional de la descendencia**

En una primera instancia se testearon las interacciones entre estado nutricional pre-gestacional y glicemias en ayunas y post-carga en cada uno de los indicadores de estado nutricional de la descendencia las que resultaron no significativas, por lo que los resultados en los modelos se presentan ajustados por estado nutricional pre-gestacional. Adicionalmente, se evaluaron posibles interacciones por sexo las cuales también resultaron no significativas por lo que los resultados se presentan para ambos sexos combinados. Los modelos se realizaron en forma cruda (ajustados solo por sexo, nivel educacional materno, edad materna, paridad, tabaquismo al inicio del estudio, lactancia materna exclusiva, preeclampsia e intervención) y ajustados por las mismas variables del modelo crudo más IMC pre-gestacional.

La tabla 4 muestra los coeficientes de regresión estandarizados de los resultados de las asociaciones de las glicemias (continua) y peso para la talla de la descendencia. La glicemia en ayunas a las 14 semanas de gestación ( $\beta$ : 0.09; IC del 95%: 0.03, 0.015;  $p = 0.002$ ) y la glicemia post-carga a las 24-28 semanas de gestación ( $\beta$ : 0.07; IC del 95%: 0.00, 0.13;

p=0.038) se asoció de forma positiva significativa con peso para la talla al nacimiento, ajustado por índice de masa corporal pre-gestacional, pero estas asociaciones desaparecen después del nacimiento. También observamos una asociación positiva, significativa entre glicemia en ayunas a las 24-28 semanas de gestación y peso para la talla a los 12 meses ( $\beta$ : 0.07; IC del 95%: 0.01, 0.14; p=0.028), pero no se observa al nacimiento ni a los 6 meses de vida.

En los análisis de regresión logística (tabla 6) al evaluar el efecto de los niveles de glicemia en la presencia de exceso de peso observamos una asociación positiva entre glicemia en ayunas a las 14 semanas y exceso de peso al nacer y glicemia en ayunas a las 24-28 semanas y exceso de peso a los 12 meses.

No se observaron asociaciones entre el parámetro antropométrico talla para la edad y glicemia en ninguna de las edades estudiadas en regresión lineal múltiple (tabla 5) ni en regresión logística (tabla 7).

#### Análisis de sensibilidad

Los análisis se repitieron utilizando la variable glicemia (en los diferentes momentos) categorizada en cuartiles y los resultados en general fueron consistentes con lo observado en forma continua. Adicionalmente se repitieron los análisis ajustando por la ganancia de peso gestacional en vez de IMC pre-gestacional, persistiendo estas asociaciones (tablas 10 y 11, anexo 1).

Los análisis también se repitieron utilizando las recomendaciones diagnósticas locales para alteraciones del metabolismo de la glucosa durante el embarazo. Cuando fueron excluidas las madres que por criterios diagnósticos de las guías del Ministerio de Salud de Chile tenían diabetes pre-gestacional es decir, presentaban glicemias en ayunas a las 14 semanas de gestación mayor o igual a 126 mg/dl, las asociaciones persistieron (tablas 12 y 13, anexo 2).

Finalmente, se realizaron análisis en que fueron excluidas las gestantes con diabetes pre-gestacional y diabetes gestacional según guías del ministerio de salud de Chile; las asociaciones siguieron siendo significativas, pero solo entre glicemia en ayunas a las 14 semanas de gestación y peso para la talla al nacimiento (tablas 8 y 9).

**Tabla 1.** Características seleccionadas de embarazadas y sus hijos participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCs), según inclusión o exclusión en el presente estudio (n=1666)

	Incluidos N=1666	Excluidos N=2209	Valor p
<b>Sexo (n[%])</b>			0.462
<b>Hombre</b>	842 (50.5)	1186 (51.7)	
<b>Mujer</b>	824 (49.5)	1107 (48.2)	
<b>Edad materna (media [DS])</b>	25.59 ± 5.78	26.30 ± 6.63	0.0004*
<b>Nivel educacional materno (n[%])</b>			0.009*
<b>Media incompleta o menos</b>	591 (35.8)	707 (31.8)	
<b>Media completa o más</b>	1060 (64.2)	1517 (68.2)	
<b>IMC materno pre-gestacional (media [DS])</b>	27.04 ± 5.38	26.50 ± 5.25	0.0023*
<b>Tabaquismo al inicio del estudio (n[%])</b>			0.000*
<b>No</b>	1643 (99.5)	1554 (93.1)	
<b>Sí</b>	8 (0.5)	115 (6.9)	

\*Diferencia entre inclusión y exclusión,  $p < 0.05$

Los valores de p para las variables continuas son del Test t-Student, mientras que los de variables categóricas son de prueba Chi 2.

**Tabla 2.** Características generales y de control de glicemia de 1666 embarazadas participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCs), según presencia de exceso de peso

	<b>Total</b>	<b>Normal IMC&lt;25</b>	<b>Exceso de peso IMC ≥25</b>	<b>Valor p</b>
<b>Características de la madre, n</b>	1666	647	988	
<b>Edad (media [DS])</b>	25.59 ± 5.78	23.76 ± 5.51	26.77 ± 5.65	0.0000*
<b>Nivel educacional (n[%])</b>				0.501
<b>Media incompleta o menos</b>	591 (35.8)	237 (36.9)	345 (35.3)	
<b>Media completa o más</b>	1060 (64.2)	405 (63.1)	633 (64.7)	
<b>Paridad (n[%])</b>				0.000*
<b>Primíparas</b>	917 (55.1)	427 (66.0)	471 (47.7)	
<b>Múltiparas</b>	748 (44.9)	220 (34.0)	516 (52.3)	
<b>Tabaquismo al inicio del estudio (n[%])</b>				0.492
<b>No</b>	1643 (99.5)	634 (99.7)	978 (99.4)	
<b>Si</b>	8 (0.5)	2 (0.3)	6 (0.6)	
<b>Preeclampsia (n[%])</b>				0.140
<b>No</b>	1654 (99.28)	645 (99.69)	978 (98.99)	
<b>Si</b>	12 (0.72)	2 (0.31)	10 (1.01)	
<b>Diabetes gestacional IADPSG (n[%])</b>				0.000*
<b>No</b>	1134 (68.1)	511 (79.0)	599 (60.6)	
<b>Si</b>	532 (31.9)	136 (21.0)	389 (39.4)	
<b>Nivel de glicemia en el embarazo (media [DS])</b>				
<b>Ayunas a las 14 SG</b>	86.94 ± 8.56	84.76 ± 7.90	88.44 ± 8.73	0.0000*
<b>Ayunas a las 24-28 SG</b>	86.70 ± 10.75	84.38 ± 10.14	88.23 ± 10.96	0.0000*
<b>Post carga 24-28 SG</b>	114.65 ± 26.09	108.44 ± 23.46	118.42 ± 26.67	0.0000*
<b>IMC materno pre-embarazo(media [DS])</b>	27.04 ± 5.38	22.16 ± 1.95	30.23 ± 4.44	0.0000*
<b>Ganancia de peso gestacional (media [DS])</b>	11.5 ± 6.7	14.8 ± 6.0	11.3 ± 6.7	0.0000*
<b>Lactancia materna exclusiva (n[%])</b>				0.825*
<b>No</b>	940 (68.2)	369 (68.6)	555 (68.0)	
<b>Si</b>	439 (31.8)	169 (31.4)	261 (32.0)	

\*Diferencia entre normal y exceso de peso, p <0.05

Los valores de p para las variables continuas son del Test t-Student, mientras que los de variables categóricas son de prueba Chi 2 o Test exacto de Fisher.

Diabetes gestacional: glicemia basal >95mg/dl, post-carga 2 horas >153 mg/dl, valores alterados ≥1. Recomendación IADPSG [51] (Asociación Internacional de Diabetes y Embarazo Grupo de Estudio)

**Tabla 3.** Características antropométricas de la descendencia de mujeres participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCs), según sexo (n=1666)

	Total	Hombre	Mujer	Valor p
<b>Características de la descendencia, n</b>	1666	842	824	
Edad gestacional al momento del parto (media [DS])	39.00 ± 1.06	38.96 ± 1.07	39.05 ± 1.05	0.0741
<b>Nacimiento, n</b>	1666			
Peso de nacimiento (media [DS])	3.44 ± 0.44	3.50 ± 0.45	3.38 ± 0.43	0.0000*
Longitud nacimiento (media [DS])	49.60 ± 1.86	49.98 ± 1.86	49.21 ± 1.78	0.0000*
IMC nacimiento puntaje z (media [DS])	0.40 ± 0.95	0.38 ± 0.93	0.41 ± 0.98	0.4607
Peso para la talla (media [DS])	0.48 ± 0.99	0.47 ± 1.01	0.50 ± 0.98	0.4672
Talla para la edad (media [DS])	0.04 ± 0.97	0.05 ± 0.98	0.03 ± 0.95	0.7081
Peso para la edad (media [DS])	0.28 ± 0.90	0.28 ± 0.88	0.28 ± 0.91	0.8877
Prevalencia de exceso de peso (n[%])	511 (30.7)	256 (30.4)	255 (40.0)	0.810
<b>6 Meses, n</b>	1426	701	725	
Peso (media [DS])	8.05 ± 0.97	8.36 ± 0.93	7.76 ± 0.93	0.0000*
Talla (media [DS])	66.65 ± 2.36	67.54 ± 2.20	65.79 ± 2.19	0.0000*
IMC puntaje z (media [DS])	0.58 ± 1.03	0.59 ± 1.04	0.57 ± 1.02	0.7051
Peso para la talla (media [DS])	0.67 ± 1.01	0.68 ± 1.03	0.67 ± 0.99	0.8267
Talla para la edad (media [DS])	-0.14 ± 0.97	-0.18 ± 1.00	-0.10 ± 0.94	0.1239
Peso para la edad (media [DS])	0.35 ± 0.98	0.34 ± 1.00	0.37 ± 0.96	0.6181
Prevalencia de exceso de peso (n[%])	514 (36.0)	264 (37.7)	250 (34.5)	0.211
<b>12 Meses, n</b>	1666	842	824	
Peso (media [DS])	9.88 ± 1.18	10.20 ± 1.12	9.55 ± 1.15	0.0000*
Talla (media [DS])	74.63 ± 2.61	75.40 ± 2.45	73.85 ± 2.54	0.0000*
IMC puntaje z (media [DS])	0.74 ± 1.00	0.76 ± 1.02	0.71 ± 0.99	0.2621
Peso para la talla (media [DS])	0.69 ± 1.00	0.70 ± 1.01	0.67 ± 0.99	0.6034
Talla para la edad (media [DS])	-0.23 ± 0.99	-0.28 ± 1.02	-0.18 ± 0.96	0.0563
Peso para la edad (media [DS])	0.41 ± 0.97	0.41 ± 1.00	0.41 ± 0.95	0.9405
Prevalencia de exceso de peso (n[%])	614 (36.9)	320 (38.0)	294 (35.7)	0.325

\*Diferencia entre hombre y mujer, p <0.05

Los valores de p para las variables continuas son del Test t-Student, mientras que los de variables categóricas son de prueba Chi 2.

Índice de masa corporal (IMC); Desviación estándar (DS), valores puntaje z, exceso de peso P/T >1 DS. Recomendación OMS 2006 [68].

**Tabla 4.** Asociación entre niveles de glicemia (continua) durante el embarazo y peso para la talla en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCs) (n=1666) (Coeficientes estandarizados)

		P/T Nacimiento				P/T 6 MESES				P/T 12 MESES			
		$\beta$	95% IC		p	$\beta$	95% IC		p	$\beta$	95% IC		p
Glicemia en ayunas a las 14 SG	Crudo	0.12	0.06	0.17	0.000*	0.03	-0.03	0.09	0.401	0.03	-0.03	0.09	0.355
	Ajustado	0.09	0.03	0.15	0.002*	0.02	-0.05	0.08	0.622	0.01	-0.06	0.07	0.837
Glicemia en ayunas a las 24-28 SG	Crudo	0.04	-0.02	0.10	0.218	0.04	-0.02	0.10	0.229	0.09	0.03	0.15	0.006*
	Ajustado	0.01	-0.05	0.07	0.800	0.03	-0.03	0.09	0.355	0.07	0.01	0.14	0.028*
Glicemia post-carga a las 24-28 SG	Crudo	0.09	0.03	0.15	0.005*	0.04	-0.02	0.11	0.199	0.03	-0.04	0.09	0.437
	Ajustado	0.07	0.00	0.13	0.038*	0.03	-0.04	0.10	0.386	0.00	-0.06	0.07	0.891

Peso para la talla (P/T) valores puntaje z. Recomendación OMS 2006 (68).

Glicemia en ayunas 14SG = 8.6 DS, glicemia en ayunas 24-28 SG = 10.8 DS, glicemia post-carga 24-28SG = 26.1 DS

Peso para la talla nacimiento, 6 meses, 12 meses = 1.0 DS

Asociaciones regresión lineal múltiple (coeficientes Beta estandarizado ( $\beta$ ),  $\pm$  95% intervalo de confianza (IC), significancia (p)).

Modelo crudo: ajustado por sexo, nivel educacional materno, edad materna, paridad, tabaquismo, lactancia materna exclusiva, preeclampsia materna, intervención.

Modelo ajustado: ajustado por modelo crudo + IMC pre-gestacional materno.

**Tabla 5.** Asociación entre niveles de glicemia (continua) durante el embarazo y talla para la edad en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCs) (n=1666) (Coeficientes estandarizados)

		T/E Nacimiento				T/E 6 MESES				T/E 12 MESES			
		$\beta$	95% IC		p	$\beta$	95% IC		p	$\beta$	95% IC		p
Glicemia en ayunas a las 14 SG	Crudo	0.04	-0.02	0.09	0.216	0.01	-0.05	0.08	0.639	0.01	-0.05	0.07	0.765
	Ajustado	0.01	-0.05	0.07	0.641	0.00	-0.06	0.07	0.915	0.00	-0.07	0.06	0.888
Glicemia en ayunas a las 24-28 SG	Crudo	0.06	0.00	0.12	0.044*	0.04	-0.03	0.10	0.240	0.02	-0.05	0.08	0.597
	Ajustado	0.05	-0.01	0.11	0.132	0.03	-0.04	0.09	0.445	0.00	-0.06	0.07	0.951
Glicemia post-carga a las 24-28 SG	Crudo	0.01	-0.05	0.08	0.697	0.00	-0.07	0.07	0.998	0.00	-0.06	0.07	0.923
	Ajustado	-0.01	-0.07	0.06	0.877	-0.02	-0.08	0.05	0.617	-0.02	-0.09	0.05	0.621

Talla para la edad (T/E) valores puntaje z. Recomendación OMS 2006 (68).

Glicemia en ayunas 14SG = 8.6 DS, glicemia en ayunas 24-28 SG = 10.8 DS, glicemia post-carga 24-28SG = 26.1 DS

Talla para la edad nacimiento, 6 meses, 12 meses = 1.0 DS

Asociaciones regresión lineal múltiple (coeficientes estandarizados Beta ( $\beta$ ),  $\pm$  95% intervalo de confianza (IC), significancia (p)).

Modelo crudo: ajustado por sexo, nivel educacional materno, edad materna, paridad, tabaquismo, lactancia materna, preeclampsia materna, intervención.

Modelo ajustado: ajustado por modelo crudo + IMC pre-gestacional materno.

**Tabla 6.** Asociación entre niveles de glicemia (continua) durante el embarazo y peso para la talla (exceso de peso) en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCs) (n=1666)

		P/T Nacimiento			P/T 6 MESES			P/T 12 MESES					
		OR	95% IC	p	OR	95% IC	p	OR	95% IC	p			
Glicemia en ayunas a las 14 SG	Crudo	1.03	1.01	1.04	0.001*	1.00	0.99	1.02	0.784	1.01	0.99	1.02	0.238
	Ajustado	1.02	1.00	1.04	0.011*	1.00	0.99	1.02	0.781	1.01	0.99	1.02	0.403
Glicemia en ayunas a las 24-28 SG	Crudo	1.01	0.99	1.02	0.341	1.00	0.99	1.02	0.615	1.02	1.01	1.03	0.006*
	Ajustado	1.00	0.99	1.01	0.918	1.00	0.99	1.02	0.629	1.02	1.00	1.03	0.019*
Glicemia post-carga a las 24-28 SG	Crudo	1.00	1.00	1.01	0.086	1.00	1.00	1.01	0.082	1.00	1.00	1.01	0.145
	Ajustado	1.00	1.00	1.01	0.273	1.00	1.00	1.01	0.123	1.00	1.00	1.01	0.380

Peso para la talla (P/T) valores puntaje z, exceso de peso P/T >1 DS. Recomendación OMS 2006.

Asociaciones regresión logística (odds ratio (OR),  $\pm$  95% intervalo de confianza (IC), significancia (p)).

Modelo crudo: ajustado por sexo, nivel educacional materno, edad materna, paridad, tabaquismo, lactancia materna exclusiva, preeclampsia materna, intervención.

Modelo ajustado: ajustado por modelo crudo + IMC pre-gestacional materno.

**Tabla 7.** Asociación entre niveles de glicemia (continua) durante el embarazo y talla para la edad (talla normal-baja) en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCs) (n=1666)

		T/E Nacimiento			T/E 6 MESES			T/E 12 MESES					
		OR	95% IC	p	OR	95% IC	p	OR	95% IC	p			
Glicemia en ayunas a las 14 SG	Crudo	1.00	0.98	1.02	0.774	1.00	0.98	1.02	0.795	1.01	0.99	1.02	0.477
	Ajustado	1.01	0.98	1.03	0.585	1.00	0.98	1.02	0.829	1.01	0.99	1.03	0.248
Glicemia en ayunas a las 24-28 SG	Crudo	1.00	0.98	1.01	0.644	0.99	0.97	1.01	0.297	0.99	0.97	1.01	0.192
	Ajustado	1.00	0.98	1.02	0.884	0.99	0.98	1.01	0.369	0.99	0.98	1.01	0.283
Glicemia post-carga a las 24-28 SG	Crudo	1.00	0.99	1.01	0.737	1.00	0.99	1.00	0.526	1.00	0.99	1.00	0.517
	Ajustado	1.00	0.99	1.01	0.834	1.00	0.99	1.01	0.709	1.00	0.99	1.01	0.775

Talla para la edad (T/E) valores puntaje z. Recomendación OMS 2006 (68). Talla normal baja T/E <-1 DS.

Asociaciones regresión logística (odds ratio (OR),  $\pm$  95% intervalo de confianza (IC), significancia (p)).

Modelo crudo: ajustado por sexo, nivel educacional materno, edad materna, paridad, tabaquismo, lactancia materna, preeclampsia materna, intervención.

Modelo ajustado: ajustado por modelo crudo + IMC pre-gestacional materno.

**Tabla 8.** Asociación entre niveles de glicemia (rangos subclínicos) durante el embarazo y peso para la talla en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCs) (n=1377) (Coeficientes estandarizados)

		P/T Nacimiento			P/T 6 MESES			P/T 12 MESES					
		$\beta$	95% IC		p	$\beta$	95% IC		p	$\beta$	95% IC		p
Glicemia en ayunas a las 14 SG	Crudo	0.12	0.06	0.17	0.000*	0.03	-0.03	0.09	0.401	0.03	-0.03	0.09	0.355
	Ajustado	0.08	0.01	0.14	0.019*	0.04	-0.03	0.11	0.216	0.02	-0.05	0.09	0.527
Glicemia en ayunas a las 24-28 SG	Crudo	0.04	-0.02	0.10	0.218	0.04	-0.02	0.10	0.229	0.09	0.03	0.15	0.006*
	Ajustado	0.03	-0.04	0.10	0.431	0.00	-0.07	0.08	0.917	0.05	-0.02	0.12	0.187
Glicemia post-carga a las 24-28 SG	Crudo	0.09	0.03	0.15	0.005*	0.04	-0.02	0.11	0.199	0.03	-0.04	0.09	0.437
	Ajustado	0.06	-0.01	0.13	0.071	0.00	-0.08	0.07	0.958	-0.07	-0.14	0.01	0.071

Peso para la talla (P/T) valores puntaje z. Recomendación OMS 2006 (68).

Glicemia en ayunas 14SG = 6.6 DS, glicemia en ayunas 24-28 SG =7.0 DS, glicemia post-carga 24-28SG =17.5 DS

Peso para la talla nacimiento, 6 meses, 12 meses =1.0 DS

Asociaciones regresión lineal múltiple (coeficientes Beta estandarizado ( $\beta$ ),  $\pm$  95% intervalo de confianza (IC), significancia (p)).

Modelo crudo: ajustado por sexo, nivel educacional materno, edad materna, paridad, tabaquismo, lactancia materna exclusiva, preeclampsia materna, intervención.

Modelo ajustado: ajustado por modelo crudo + IMC pre-gestacional materno.

**Tabla 9.** Asociación entre niveles de glicemia (rangos subclínicos) durante el embarazo y peso para la talla (exceso de peso) en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCs) (n=1377)

		P/T Nacimiento			P/T 6 MESES			P/T 12 MESES					
		OR	95% IC		p	OR	95% IC		p	OR	95% IC		p
Glicemia en ayunas a las 14 SG	Crudo	1.03	1.01	1.04	0.001*	1.00	0.99	1.02	0.784	1.01	0.99	1.02	0.238
	Ajustado	1.02	1.00	1.05	0.047*	1.01	0.99	1.03	0.504	1.01	0.99	1.04	0.202
Glicemia en ayunas a las 24-28 SG	Crudo	1.01	0.99	1.02	0.341	1.00	0.99	1.02	0.615	1.02	1.01	1.03	0.006*
	Ajustado	1.01	0.99	1.04	0.312	0.99	0.97	1.02	0.665	1.01	0.99	1.04	0.208
Glicemia post-carga a las 24-28 SG	Crudo	1.00	1.00	1.01	0.086	1.00	1.00	1.01	0.082	1.00	1.00	1.01	0.145
	Ajustado	1.01	1.00	1.02	0.156	1.00	1.00	1.01	0.322	1.00	0.99	1.01	0.694

Peso para la talla (P/T) valores puntaje z, exceso de peso P/T >1 DS. Recomendación OMS 2006.

Asociaciones regresión logística (odds ratio (OR),  $\pm$  95% intervalo de confianza (IC), significancia (p)).

Modelo crudo: ajustado por sexo, nivel educacional materno, edad materna, paridad, tabaquismo, lactancia materna exclusiva, preeclampsia materna, intervención.

Modelo ajustado: ajustado por modelo crudo + IMC pre-gestacional materno.

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio se realizó en embarazadas que asistían a control de salud en el sistema público del área sur oriente de la capital de Chile; este es un país que presenta una de las tasas más altas de obesidad en el mundo tanto en adultos como en niños [69]. Las mujeres de esta investigación en su gran mayoría (60.4%; n=988) presentaron exceso de peso al comienzo del embarazo y su ganancia de peso promedio durante el embarazo (11.3 kilos;  $\pm 6.7$ ) supera lo recomendado por la IOM [70]. En estas mujeres observamos una alta prevalencia de alteraciones del metabolismo de la glicemia, alcanzando la diabetes gestacional prevalencias sobre el 30% en la muestra total y de casi 40% en gestantes con exceso de peso. Al analizar la asociación entre niveles de glicemia y antropometría del recién nacido vemos que los niveles de glicemia en ayunas a las 14 semanas y glicemia post-carga a las 24-28 semanas de gestación se asocian positivamente con el peso para la talla al nacimiento, mientras que la glicemia en ayunas a las 24-28 semanas de gestación se asoció positivamente con peso para la talla a los 12 meses, y estas asociaciones son independientes del estado nutricional materno pre-gestacional. Cuando se eliminan los casos de diabetes pre-existente o de diabetes gestacional persiste la relación entre niveles de glicemia en el primer trimestre y peso al nacer. No hubo asociaciones entre concentraciones de glicemia y talla para la edad en ninguna de las edades estudiadas.

Chile no cuenta con reportes rutinarios de prevalencia de diabetes gestacional (DG). En el año 2014 un estudio en 1774 embarazadas atendidas en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, área norte de la región metropolitana reportó una prevalencia de diabetes gestacional del 10%. Los resultados de nuestro estudio muestran una prevalencia de 32% lo que significa un aumento de más del 200% con respecto a este estudio previo [17]. La prevalencia mundial de diabetes gestacional se estima que es del 14% [71], en América del Sur y Central se ha reportado una prevalencia del 11% siendo una de las más altas del mundo [71-72], estas cifras varían dependiendo de los criterios diagnósticos y la población estudiada. A pesar de la variación, existe consenso de que la prevalencia de diabetes incluida la DG, está aumentando a nivel global, en línea con la creciente prevalencia de obesidad. En nuestro estudio se encontraron prevalencias más altas de diabetes gestacional que pueden explicarse por diferencias en los criterios diagnósticos de

diabetes mellitus gestacional ya que nosotros usamos los de IADPSG 2010 [51] y otros estudios utilizan límites de glicemia más alto para el diagnóstico (NDDG 1979 [73], OMS 1999 [74], ADA 2000-2010 [75-80]). Otro factor relevante es la alta prevalencia de obesidad materna observada, con más de la mitad de las mujeres iniciando la gestación con exceso de peso; y además el promedio de glicemia durante el embarazo encontrado es más alto en comparación a otros estudios [55][60][81-82]. La prevalencia de alteraciones del metabolismo de la glicemia que observamos en mujeres que comienzan el embarazo con exceso de peso son mucho más altas que la prevalencia en mujeres con estado nutricional normal; es sabido que las madres obesas (pre-embarazo) tienen 4 veces más riesgo de desarrollar diabetes gestacional en comparación con las mujeres con estado nutricional normal [39-42]. La evidencia indica que la diabetes gestacional tiene repercusiones en la madre; son más propensas a tener marcadores de resistencia a la insulina y disfunción de las células beta en los primeros tres años postparto [83]. También se ha asociado con mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, hipertensión, cardiopatía isquémica en los años posteriores al embarazo [84-85] y diabetes gestacional en embarazos siguientes [86]. Además, actualmente se reconoce que incluso las mujeres con grados más leves de intolerancia a la glucosa durante el embarazo (es decir, menos severas que la DMG) tienen un mayor riesgo de desarrollar finalmente prediabetes y DM2 en el futuro [87-88], por lo que estos resultados debiesen considerar una alerta para la salud futura de estas mujeres.

La presencia de diabetes mellitus gestacional también tiene asociaciones con resultados adversos a corto y largo plazo de la descendencia, que incluyen mayor porcentaje de grasa corporal, riesgo de obesidad [43-45] y tolerancia anormal a la glucosa [89]. Estudios reciente han sugerido que niveles de glicemia aún en rangos subclínicos se asociarían con aumento del peso al nacer, riesgo de parto por cesárea, hipoglucemia neonatal e hiperinsulinemia fetal [52], lo que motivó este estudio. La asociación que encontramos entre los niveles de glicemia durante el embarazo y mayor peso para la talla al nacimiento están en línea con estudios anteriores [52] [55-56] en los que se han observado asociaciones positivas entre glucosa materna y adiposidad neonatal en toda la gama de concentraciones de glucosa. No obstante, lo que pasa con el efecto de la glicemia en los indicadores de adiposidad después del nacimiento es menos claro y consistente [57-59] [62] [90-92]. En

nuestra investigación no se observó que hubiese asociación a los 6 meses de vida, pero si a los 12 meses. Más aún, en la población normoglucémica (glicemias en ayunas <100 mg/dl y glicemia post-carga <140 mg/dl según guías del Ministerio de Salud de Chile) de nuestra investigación, el efecto de la glicemia en la antropometría del recién nacido es transitorio, ya que no es detectable después del nacimiento. Estos hallazgos están en línea con un estudio anterior de Knight y col. [93] que mostró que la glicemia en ayunas materna (<100 mg/dl) a las 28 semanas de gestación en una población caucásica se asoció significativamente con peso al nacer, pero que no hubo asociación con el peso de 12 meses a 2 años de edad. En el estudio de HAPO de Belfast también se observó que las asociaciones entre glicemia gestacional y adiposidad dejaron de ser significativas a los 2 años de vida y tampoco volvieron a asociarse a los 5-7 años [57-58]. Estos resultados sugieren que los niveles de glicemia materno tendrían efecto en el crecimiento de la descendencia, particularmente durante la llamada ventana de oportunidad de los primeros años de vida.

Sin embargo, otros estudios han sugerido que las asociaciones entre glicemia y adiposidad podrían observarse más allá de esta ventana. En un estudio reciente con hijos de mujeres con diabetes gestacional, se encontraron asociaciones entre niveles de glicemia y estado nutricional de la descendencia al nacimiento y luego a la edad de 7 años, después del ajuste para el IMC previo al embarazo [60]. Deierlein y col. [91] mostraron que las concentraciones de glicemia materna  $\geq 130$  mg/dl (post-carga 50gr 1 hora) a las 27 semanas de gestación se asociaron con un mayor riesgo de sobrepeso/obesidad a los 3 años en la progeñie, después de controlar el IMC materno. Por su parte, Erlich y col. [59] mostraron que el aumento de la glicemia en el embarazo, aún en rangos subclínicos se asocia con mayor riesgo de obesidad en edades de 5-7 años, independiente de la obesidad antes del embarazo. La discrepancia en las edades de reaparición del efecto de la glicemia en la adiposidad de la descendencia en la evidencia, podría deberse a diferentes predisposiciones tanto de sensibilidad a glicemia como a obesidad, como lo informado en los estudios entre los indios prima [94]. También es probable que exista un umbral glicémico por encima del cual aumenta el riesgo de obesidad en la descendencia, como es el claro aumento en la obesidad de los hijos de madres con tipos más manifiestos de diabetes [45] [94]. Es posible que las influencias postnatales también operen, por lo que la obesidad solo se manifieste

cuando una descendencia con impronta metabólica de hiperinsulinemia experimenta una mayor presión metabólica, por ejemplo de un ambiente obesogénico y por eso durante los primeros años estarían parcialmente protegidos por recibir lactancia materna. No obstante, la inconsistencia de estas observaciones, lo que sugieren es la necesidad de seguir monitoreando el crecimiento de hijos de mujeres expuestas a niveles más altos de glicemia durante el embarazo.

Los mecanismos biológicos subyacentes a la asociación entre glicemia durante el embarazo y adiposidad de la descendencia aún no están claros. Sin embargo, estudios epidemiológicos indican que el aumento de niveles de glicemia materna se asocia con hiperinsulinemia fetal [95], intolerancia a la glucosa [96], alteraciones en la expresión génica [53-54], que a su vez están relacionadas positivamente con el sobrepeso/obesidad infantil [97]. Cabe destacar que con el fin de garantizar el suministro adecuado de nutrientes al feto, durante un embarazo normal se produce una mayor tasa de producción de glucosa a medida que avanza el embarazo, a las 24-28 semanas de gestación se produce el alza de las hormonas diabetogénicas que generan insulino-resistencia y luego al final del embarazo se observa una disminución gradual de la sensibilidad a la insulina [49-50]. Dado este proceso fisiológico de resistencia de insulina, nuestros resultados sugieren que resulta fundamental controlar la glicemia y la tolerancia a la glucosa en diferentes momentos del embarazo para prevenir efectos en la adiposidad de la descendencia.

La evidencia sugiere que la relación entre niveles de glicemia durante el embarazo y adiposidad de la descendencia pareciera estar modificada por la obesidad antes del embarazo y que esta asociación sería más fácil de detectar en los hijos de mujeres no obesas ya que no tuvieron una exposición fetal excesiva a las fuentes de combustibles como resultado de la obesidad materna [98]. Aris y col. [62] y Li y col. [92] observaron que los niveles de glicemia materno se asociaron positivamente con riesgo de sobrepeso desde los 3 meses hasta los primeros tres años de vida, pero solo en los hijos de madres con estado nutricional normal. Ehrlich y col. [59] encontraron que los valores de glicemia en el embarazo predijeron significativamente el IMC puntaje z de la descendencia a los 2 y 7 años, pero solo en las mujeres no obesas. Contradictoriamente, en un estudio reciente con una muestra de 1096 diadas madre-hijo en China se observa que la glicemia materna

(quintil 5) se asocia con IMC puntaje z de la descendencia desde los 3 meses al primer año de vida, siendo este efecto mayor en los hijos de madres con sobrepeso u obesidad [90]. Nosotros encontramos que los niveles de glicemia durante el embarazo y la obesidad materna pre-gestacional no interactúan de manera significativa para la asociación con el estado nutricional de la descendencia, lo que indica que las asociaciones observadas fueron independientes del estado nutricional de la madre. Asimismo, Deierlein y col. [91] no encontraron ningún efecto de la interacción entre estado nutricional pre-gestacional y glicemia durante el embarazo en la adiposidad de la descendencia. Las discrepancias observadas podrían tener relación con las diferencias en los promedios de los IMC de las mujeres sin exceso de peso (pre-embarazo), los promedios de las mujeres con estado nutricional normal de nuestra investigación fueron más altos comparado con el de las mujeres que se observa interacción [92]. También podría atribuirse a las diferencias en la etnia de las poblaciones estudiadas, Makgoba y col. [99] investigaron la interacción entre diabetes gestacional e IMC materno para el peso al nacer de la descendencia, en mujeres blancas, negras y del sur de Asia, observando que estos efectos diferían entre grupos raciales, siendo más marcado en mujeres negras y del sur de Asia que en blancas.

En nuestro estudio no se observaron asociaciones entre glicemia durante el embarazo con talla para la edad de la descendencia en ninguna de las edades estudiadas. Menos autores han estudiado estas asociaciones, Krishnaveni y col. [96] observaron que los hijos de madres diabéticas fueron más altos al nacimiento que los hijos de madres no diabéticas, sin persistir esta asociación hasta los 5 años. Asimismo, Knight y col. [93] que estudiaron a las mujeres con glicemias en rangos sub-diabéticos, encontraron asociaciones con glicemia en ayunas y longitud en la descendencia al nacimiento y luego dejaron de ser significativas cuando las mediciones se repitieron a los 12 semanas, 1 y 2 años. La literatura sugiere asociaciones solo al nacimiento; nosotros vemos que los niveles de glicemia se asocian con talla al nacer en el modelo crudo, pero desaparecen al ajustar por IMC materno. Esto es consistente con la literatura que sugiere que este efecto es principalmente debido a obesidad y no a los niveles de glicemia [93].

Las acciones para mejorar los niveles de glicemia gestacionales aún en rangos subclínicos podrían centrarse en el control de peso entre las mujeres en edad fértil con obesidad, ya que

la obesidad media una respuesta inflamatoria sistémica, que conduce a secuelas metabólicas posteriores, como la resistencia a la insulina y la desregulación de la glucosa [41][100-101]. Dentro de estas acciones, el ejercicio está bien documentado para mejorar el control glicémico a través de una mejor sensibilidad a la insulina [102]. Es plausible que una combinación de ejercicio y dieta entre las mujeres con obesidad pre-gestacional pueda disminuir la resistencia a la insulina y empezar un embarazo con menos peso y niveles de glucosa en plasma más óptimos, sin embargo la evidencia muestra que las intervenciones combinadas suelen tener peor desempeño. La señalización de insulina es crucial para la regulación de las concentraciones de glucosa intracelular y sanguínea; se han demostrado alteraciones en el número de sitios de unión a insulina, en la obesidad [103], por lo que realizar controles de resistencia a la insulina entre las embarazadas podría ser también una buena estrategia, de manera de monitorear más efectivamente los niveles de glicemia.

Finalmente, nuestro estudio no está exento de limitaciones. La información fue obtenida de fichas electrónicas de los centros de salud familiar de las comunas de La Florida y Puente Alto, a partir de registros que se realizan durante la atención de rutina de los centros clínicos. Sin embargo, el Ministerio de Salud de Chile tiene guías, normas y protocolos de estandarización para la toma de muestra de sangre y las mediciones de antropometría para los profesionales que trabajan en los centros de salud familiar y en los hospitales lo que apoyaría la validez de la información utilizada. La descripción del estado nutricional de la descendencia solo se hizo a partir de información de peso y talla; para poder describir más directamente los componentes de peso hubiese sido relevante contar con mediciones más detalladas de composición corporal ya que los efectos pueden ser diferenciales entre masa magra y masa grasa. Tampoco se contó con información de niveles de insulina que pudiesen ayudarnos a clarificar mejor los mecanismos involucrados en las asociaciones descritas. No obstante, el acceso a una gran cantidad de información (n=1666) nos dio poder para explorar múltiples interacciones, ajustando por una gran variedad de potenciales variables de confusión, utilizando un diseño prospectivo que resulta esencial para examinar el efecto de la exposición de la glicemia en el útero sobre la obesidad posterior de la descendencia.

## **CONCLUSIONES**

En conclusión, en una muestra de mujeres gestantes chilenas con alta prevalencia de obesidad y de alteraciones de la glicemia observamos que los niveles de glicemia se asocian con un mayor peso para la talla en la descendencia. La relevancia de este mayor peso al nacer o la persistencia de estas alteraciones en etapas posteriores de la vida debe evaluarse. Sin embargo, dada la presente epidemia de obesidad infantil creemos que estos hallazgos sugieren la necesidad de controlar más oportunamente el peso de las mujeres gestantes y en su defecto, establecer acciones que permitan monitorear más efectivamente los niveles de glicemia durante el embarazo.

## REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud Chile. Vigilancia del estado nutricional de la población bajo control y de la lactancia materna en el sistema público de salud de Chile 2015
2. Deshmukh-Taskar P, Nicklas TA, Morales M, Yang SJ, Zakeri I, Berenson GS. Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(1):48-57
3. Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2002;76(3):653-658
4. Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days: A Systematic Review. *Am J Prev Med* 2016;50(6):761-779
5. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res* 2007;61(5 Pt 2):5R-10R
6. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1(4):170-178
7. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115(3):e290-e296
8. Oken E, Rifas-Shiman SL, Field AE, Frazier AL, Gillman MW. Maternal gestational weight gain and offspring weight in adolescence. *Obstet Gynecol* 2008;112(5):999-1006
9. Poston L. Gestational weight gain: influences on the long-term health of the child. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15(3):252-257
10. Mameli C, Mazzantini S, Zuccotti GV. Nutrition in the First 1000 Days: The Origin of Childhood Obesity. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13(9).pii: E838
11. Tam WH, Ma RCW, Ozaki R, Li AM, Chan MHM, Yuen LY, Lao TTH, Yang X, Ho CS, Tutino GE, Chan JCN. In utero exposure to maternal hyperglycemia increases childhood cardiometabolic risk in offspring. *Diabetes Care* 2017;40(5):679-686.

12. Moore TR. Fetal exposure to gestational diabetes contributes to subsequent adult metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(6):643-649
13. Leng J, Li W, Zhang S, Liu H, Wang L, Liu G, Li N, Redman LM, Baccarelli AA, Hou L, Hu G. GDM women's pre-pregnancy overweight/obesity and gestational weight gain on offspring overweight status. *PLoS One* 2015;10(6):e0129536
14. Kim SY, Sharma AJ, Callaghan WM. Gestational diabetes and childhood obesity: what is the link? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24(6):376-381
15. Ministerio de Salud Chile. Encuesta Nacional de Salud, ENS 2009-2010
16. Ministerio de Salud Chile. Departamento de estadísticas e información de salud, DEIS 2012
17. Parra-Cordero M, Sepúlveda-Martínez A, Preisler J, Pastén J, Soto-Chacón E, Valdés E, Rencoret G. Role of the glucose tolerance test as a predictor of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2014;78(2):130-135
18. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Oken E, Rich-Edwards JW, Taveras EM. Developmental origins of childhood overweight: potential public health impact. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(7):1651-1656
19. Drake AJ, Reynolds RM. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction* 2010;140(3):387-398
20. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Examining a developmental approach to childhood obesity: the fetal and early childhood years: workshop summary. Washington (DC): National Academies Press (US), 2015
21. Nicholas LM, Morrison JL, Rattanatravay L, Zhang S, Ozanne SE, McMillen IC. The early origins of obesity and insulin resistance: timing, programming and mechanisms. *Int J Obes (Lond)* 2016;40(2):229-238
22. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ* 2017;356:j1
23. Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child* 2012;97(12):1019-1026

24. Rios-Castillo I, Cerezo S, Corvalán C, Martínez M, Kain J. Risk factors during the prenatal period and the first year of life associated with overweight in 7-year-old low income Chilean children. *Matern Child Nutr* 2015;11(4):595-605
25. Pearce J, Taylor MA, Langley-Evans SC. Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(10):1295-1306
26. Beyerlein A, von Kries R. Breastfeeding and body composition in children: will there ever be conclusive empirical evidence for a protective effect against overweight? *Am J Clin Nutr* 2011;94(6 Suppl):1772S-1775S
27. Yang Z, Huffman SL. Nutrition in pregnancy and early childhood and associations with obesity in developing countries. *Matern Child Nutr* 2013;9 Suppl 1:105-119
28. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, Ezzati M, Grantham-McGregor S, Katz J, Martorell R, Uauy R; Maternal and child nutrition study group. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382(9890):427-451
29. Araya M, Padilla O, Garmendia ML, Atalah E, Uauy R. Obesidad en mujeres chilenas en edad fértil. *Rev Med Chile* 2014;142(11): 1440-1448
30. Garmendia ML, Alonso FT, Kain J, Uauy R, Corvalan C. Alarming weight gain in women of a post-transitional country. *Public Health Nutr* 2014;17(3):667-673
31. Torloni MR, Betrán AP, Daher S, Widmer M, Dolan SM, Menon R, Bergel E, Allen T, Merialdi M. Maternal BMI and preterm birth: a systematic review of the literature with meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(11):957-970
32. Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, Walker M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2014;2014:640291
33. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev* 2015;16(8):621-638
34. Castillo-Laura H, Santos IS, Quadros LC, Matijasevich A. Maternal obesity and offspring body composition by indirect methods: a systematic review and meta-analysis. *Cad Saude Publica* 2015;31(10):2073-2092

35. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ, Zhu C, Wang XJ, Cao XG, Guo XR. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2011;12(7):525-542
36. Catalano PM, Ehrenberg HM. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG* 2006;113(10):1126-1133
37. Hemond J, Robbins RB, Young PC. The Effects of Maternal Obesity on Neonates, Infants, Children, Adolescents, and Adults. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59(1):216-227
38. Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(4):e61627
39. Rahman MM, Abe SK, Kanda M, Narita S, Rahman MS, Bilano V, Ota E, Gilmour S, Shibuya K. Maternal body mass index and risk of birth and maternal health outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16(9):758-770
40. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, Dietz PM. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(8):2070-2076
41. Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, Valente O. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* 2009;10(2):194-203
42. Huidobro A, Fulford A, Carrasco E. Incidencia de diabetes gestacional y su relación con obesidad en embarazadas chilenas. *Rev Med Chile* 2004; 132(8): 931-938
43. Nehring I, Chmitorz A, Reulen H, von Kries R, Ensenauer R. Gestational diabetes predicts the risk of childhood overweight and abdominal circumference independent of maternal obesity. *Diabet Med* 2013;30(12):1449-1456
44. Jiménez Cruz A, Ortega Cisneros A, Bacardí Gascón M. Effect of gestational diabetes on adiposity indicators during the first 18 years of life; systematic review. *Nutr Hosp* 2014;29(2):397-401

45. Logan KM, Gale C, Hyde MJ, Santhakumaran S, Modi N. Diabetes in pregnancy and infant adiposity: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(1):F65-F72
46. Sonagra AD, Biradar SM, K D, Murthy D S J. Normal pregnancy- a state of insulin resistance. *J Clin Diagn Res* 2014;8(11):CC01-CC03
47. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(2):341-347
48. Sivan E, Homko CJ, Chen X, Reece EA, Boden G. Effect of insulin on fat metabolism during and after normal pregnancy. *Diabetes* 1999;48(4):834-838
49. Homko CJ, Sivan E, Reece EA, Boden G. Fuel metabolism during pregnancy. *Semin Reprod Endocrinol* 1999;17(2):119-125
50. Sivan E, Chen X, Homko CJ, Reece EA, Boden G. Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes Care* 1997;20(9):1470-1475
51. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-682
52. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, OatsJJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358(19):1991-2002
53. Ma RC, Tutino GE, Lillycrop KA, Hanson MA, Tam WH. Maternal diabetes, gestational diabetes and the role of epigenetics in their long term effects on offspring. *Prog Biophys Mol Biol* 2015;118(1-2):55-68
54. Moen GH, Sommer C, Prasad R, Sletner L, Groop L, Qvigstad E, Birkeland KI. Mechanisms in endocrinology: epigenetic modifications and gestational diabetes: a systematic review of published literature. *Eur J Endocrinol* 2017;176(5):R247-R267

55. Aris IM, Soh SE, Tint MT, Liang S, Chinnadurai A, Saw SM, Rajadurai VS, Kwek K, Meaney MJ, Godfrey KM, Gluckman PD, Yap FK, Chong YS, Lee YS. Effect of maternal glycemia on neonatal adiposity in a multiethnic Asian birth cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(1):240-247
56. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes* 2009;58(2):453-459
57. Pettitt DJ, McKenna S, McLaughlin C, Patterson CC, Hadden DR, McCance DR. Maternal glucose at 28 weeks of gestation is not associated with obesity in 2-year-old offspring: the Belfast Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) family study. *Diabetes Care* 2010;33(6):1219-1223
58. Thaware PK, McKenna S, Patterson CC, Hadden DR, Pettitt DJ, McCance DR. Untreated Mild Hyperglycemia During Pregnancy and Anthropometric Measures of Obesity in Offspring at Age 5-7 Years. *Diabetes Care* 2015;38(9):1701-1706
59. Ehrlich SF, Rosas LG, Ferrara A, King JC, Abrams B, Harley KG, Hedderston MM, Eskenazi B. Pregnancy glycemia in Mexican-American women without diabetes or gestational diabetes and programming for childhood obesity. *Am J Epidemiol* 2013;177(8):768-775
60. Zhu Y, Olsen SF, Mendola P, Yeung EH, Vaag A, Bowers K, Liu A, Bao W, Li S, Madsen C, Grunnet LG, Granström C, Hansen S, Martin K, Chavarro JE, Hu FB, Langhoff-Roos J, Damm P, Zhang C. Growth and obesity through the first 7 y of life in association with levels of maternal glycemia during pregnancy: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2016;103(3):794-800
61. Baptiste-Roberts K, Nicholson WK, Wang NY, Brancati FL. Gestational diabetes and subsequent growth patterns of offspring: the National Collaborative Perinatal Project. *Matern Child Health J* 2012;16(1):125-132
62. Aris IM, Soh SE, Tint MT, Saw SM, Rajadurai VS, Godfrey KM, Gluckman PD, Yap F, Chong YS, Lee YS. Associations of gestational glycemia and prepregnancy adiposity with offspring growth and adiposity in an Asian population. *Am J Clin Nutr* 2015;102(5):1104-1112

63. Atalah E, Cordero M, Quezada S, Carrasco X, Romo M, Guerra ME. Monitoreo de la implementación del programa Chile Crece Contigo en el embarazo: 2008 - 2011. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2013; 78(4): 310-316
64. Ministerio de Salud Chile. Departamento de estadísticas e información de salud, DEIS 2013
65. Villalobos G, Guzmán J, Alonso P, Ortiz V, Casanueva E. Evaluación antropométrica del recién nacido. Variabilidad de los observadores. *Perinatol Reprod Hum* 2002;16(2): 74-79
66. Bollen KA, Noble MD, Adair LS. Are gestational age, birth weight, and birth length indicators of favorable fetal growth conditions? A structural equation analysis of Filipino infants. *Stat Med* 2013;32(17):2950-2961
67. Ministerio de Desarrollo Social Chile. Encuesta de caracterización socioeconómica nacional CASEN 2015
68. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006
69. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura y Organización Panamericana de la Salud. Panorama de la Seguridad Alimentaria y Nutricional en América Latina y el Caribe, 2017
70. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines; Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009
71. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103(2):176-185
72. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. *Curr Diab Rep* 2016;16(1):7
73. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28(12):1039-1057

74. World Health Organisation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, report of a WHO consultation. Pt1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO, 1999
75. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2000. *Diabetes Care* 2000;23 Suppl 1:S1-116
76. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S5-S10
77. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2005. *Diabetes Care* 2005;28 Suppl 1:S1-79
78. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29 Suppl 1:S43-48
79. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1:S55-60
80. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S62-69
81. Wendland EM, Duncan BB, Mengue SS, Schmidt MI. Lesser than diabetes hyperglycemia in pregnancy is related to perinatal mortality: a cohort study in Brazil. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011;11:92
82. Farrar D, Fairley L, Santorelli G, Tuffnell D, Sheldon TA, Wright J, van Overveld L, Lawlor DA. Association between hyperglycaemia and adverse perinatal outcomes in south Asian and white British women: analysis of data from the Born in Bradford cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(10):795-804
83. Kramer CK, Swaminathan B, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Retnakaran R. Each degree of glucose intolerance in pregnancy predicts distinct trajectories of  $\beta$ -cell function, insulin sensitivity, and glycemia in the first 3 years postpartum. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3262-3269
84. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9677):1773-1779

85. Daly B, Toulis KA, Thomas N, Gokhale K, Martin J, Webber J, Keerthy D, Jolly K, Saravanan P, Nirantharakumar K. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: A population-based cohort study. *PLoS Med* 2018;15(1):e1002488
86. Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence--effect of ethnicity and parity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(3):310-317
87. Retnakaran R. Glucose tolerance status in pregnancy: a window to the future risk of diabetes and cardiovascular disease in young women. *Curr Diabetes Rev* 2009;5(4):239-244
88. Carr DB, Newton KM, Utzschneider KM, Tong J, Gerchman F, Kahn SE, Heckbert SR. Modestly elevated glucose levels during pregnancy are associated with a higher risk of future diabetes among women without gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31(5):1037-1039
89. Kawasaki M, Arata N, Miyazaki C, Mori R, Kikuchi T, Ogawa Y, Ota E. Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(1):e0190676
90. Huang Y, Yin B, Liang X, Mei H, Lu H, Xie S, Bei W, Mei W, Zhang J. Effect of maternal glycemia and weight status on offspring birth measures and BMI-z among Chinese population in the first year. *Sci Rep* 2017;7(1):16030
91. Deierlein AL, Siega-Riz AM, Chantala K, Herring AH. The association between maternal glucose concentration and child BMI at age 3 years. *Diabetes Care* 2011;34(2):480-484
92. Li W, Wang L, Li N, Li W, Liu H, Zhang S, Hu G, Leng J. Maternal prepregnancy BMI and glucose level at 24-28 gestational weeks on offspring's overweight status within 3 years of age. *Biomed Res Int* 2017;2017:7607210
93. Knight B, Shields BM, Hill A, Powell RJ, Wright D, Hattersley AT. The impact of maternal glycemia and obesity on early postnatal growth in a nondiabetic Caucasian population. *Diabetes Care* 2007;30(4):777-783

94. Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Bennett PH, Knowler WC. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med* 1983;308(5):242-245
95. Silverman BL, Landsberg L, Metzger BE. Fetal hyperinsulinism in offspring of diabetic mothers. Association with the subsequent development of childhood obesity. *Ann N Y Acad Sci* 1993;699:36-45
96. Krishnaveni GV, Hill JC, Leary SD, Veena SR, Saperia J, Saroja A, Karat SC, Fall CH. Anthropometry, glucose tolerance, and insulin concentrations in Indian children: relationships to maternal glucose and insulin concentrations during pregnancy. *Diabetes Care* 2005;28(12):2919-2925
97. Sullivan EL, Grove KL. Metabolic imprinting in obesity. *Forum Nutr* 2010;63:186-194
98. King JC. Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes. *Annu Rev Nutr* 2006;26:271-291
99. Makgoba M, Savvidou MD, Steer PJ. The effect of maternal characteristics and gestational diabetes on birthweight. *BJOG* 2012;119(9):1091-1097
100. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3507-3512
101. Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslander R. Pregestational body mass index, weight gain during pregnancy and maternal hyperglycemia. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(7):464-467
102. Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and insulin sensitivity: a review. *Int J Sports Med* 2000;21(1):1-12
103. Colomiere M, Permezel M, Riley C, Desoye G, Lappas M. Defective insulin signaling in placenta from pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2009;160(4):567-578

## ANEXOS: TABLAS RESULTADOS

**Anexo 1.** (Ajustado por ganancia de peso gestacional)

**Tabla 10.** Asociación entre niveles de glicemia (continua) durante el embarazo y peso para la talla en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCs) (n=1666) (Coeficientes estandarizados)

		P/T Nacimiento			P/T 6 MESES			P/T 12 MESES					
		$\beta$	95% IC	p	$\beta$	95% IC	p	$\beta$	95% IC	p			
Glicemia en ayunas a las 14 SG	Crudo	0.12	0.06	0.17	0.000*	0.03	-0.03	0.09	0.401	0.03	-0.03	0.09	0.355
	Ajustado	0.12	0.07	0.18	0.000*	0.03	-0.03	0.09	0.348	0.02	-0.03	0.08	0.401
Glicemia en ayunas a las 24-28 SG	Crudo	0.04	-0.02	0.10	0.218	0.04	-0.02	0.10	0.229	0.09	0.03	0.15	0.006*
	Ajustado	0.04	-0.02	0.10	0.232	0.04	-0.02	0.10	0.214	0.09	0.03	0.15	0.006*
Glicemia post-carga a las 24-28 SG	Crudo	0.09	0.03	0.15	0.005*	0.04	-0.02	0.11	0.199	0.03	-0.04	0.09	0.437
	Ajustado	0.09	0.03	0.16	0.003*	0.05	-0.02	0.12	0.144	0.03	-0.03	0.09	0.317

Peso para la talla (P/T) valores puntaje z. Recomendación OMS 2006 (68).

Glicemia en ayunas 14SG = 8.6 DS, glicemia en ayunas 24-28 SG = 10.8 DS, glicemia post-carga 24-28SG = 26.1 DS

Peso para la talla nacimiento, 6 meses, 12 meses = 1.0 DS

Asociaciones regresión lineal múltiple (coeficientes Beta estandarizado ( $\beta$ ),  $\pm$  95% intervalo de confianza (IC), significancia (p)).

Modelo crudo: ajustado por sexo, nivel educacional materno, edad materna, paridad, tabaquismo, lactancia materna exclusiva, preeclampsia materna, intervención.

Modelo ajustado: ajustado por modelo crudo + **ganancia de peso gestacional**.

**Tabla 11.** Asociación entre niveles de glicemia (continua) durante el embarazo y peso para la talla (exceso de peso) en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCs) (n=1666)

		P/T Nacimiento			P/T 6 MESES			P/T 12 MESES					
		OR	95% IC	p	OR	95% IC	p	OR	95% IC	p			
Glicemia en ayunas a las 14 SG	Crudo	1.03	1.01	1.04	0.001*	1.00	0.99	1.02	0.784	1.01	0.99	1.02	0.238
	Ajustado	1.03	1.01	1.04	0.000*	1.00	0.99	1.02	0.713	1.01	1.00	1.03	0.073
Glicemia en ayunas a las 24-28 SG	Crudo	1.01	0.99	1.02	0.341	1.00	0.99	1.02	0.615	1.02	1.01	1.03	0.006*
	Ajustado	1.01	1.00	1.02	0.236	1.00	0.99	1.02	0.572	1.02	1.00	1.03	0.006*
Glicemia post-carga a las 24-28 SG	Crudo	1.00	1.00	1.01	0.086	1.00	1.00	1.01	0.082	1.00	1.00	1.01	0.145
	Ajustado	1.00	1.00	1.01	0.225	1.01	1.00	1.01	0.065	1.00	1.00	1.01	0.167

Peso para la talla (P/T) valores puntaje z, exceso de peso P/T >1 DS. Recomendación OMS 2006.

Asociaciones regresión logística (odds ratio (OR),  $\pm$  95% intervalo de confianza (IC), significancia (p)).

Modelo crudo: ajustado por sexo, nivel educacional materno, edad materna, paridad, tabaquismo, lactancia materna exclusiva, preeclampsia materna, intervención.

Modelo ajustado: ajustado por modelo crudo + **ganancia de peso gestacional**.

## Anexo 2. (Sin las embarazadas con diabetes pre-gestacional según guía chilena)

**Tabla 12.** Asociación entre niveles de glicemia (continua) durante el embarazo y peso para la talla en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCs) (n=1664) (Coeficientes estandarizados)

		P/T Nacimiento			P/T 6 MESES			P/T 12 MESES					
		$\beta$	95% IC		p	$\beta$	95% IC		p	$\beta$	95% IC		p
Glicemia en ayunas a las 14 SG	Crudo	0.12	0.06	0.17	0.000*	0.03	-0.03	0.09	0.401	0.03	-0.03	0.09	0.355
	Ajustado	0.09	0.03	0.15	0.002*	0.01	-0.05	0.08	0.711	0.02	-0.05	0.08	0.592
Glicemia en ayunas a las 24-28 SG	Crudo	0.04	-0.02	0.10	0.218	0.04	-0.02	0.10	0.229	0.09	0.03	0.15	0.006*
	Ajustado	0.01	-0.05	0.07	0.778	0.03	-0.03	0.10	0.328	0.07	0.01	0.14	0.024*
Glicemia post-carga a las 24-28 SG	Crudo	0.09	0.03	0.15	0.005*	0.04	-0.02	0.11	0.199	0.03	-0.04	0.09	0.437
	Ajustado	0.07	0.00	0.13	0.037*	0.03	-0.04	0.10	0.368	0.01	-0.06	0.07	0.861

Peso para la talla (P/T) valores puntaje z. Recomendación OMS 2006 (68).

Glicemia en ayunas 14SG = 8.4 DS, glicemia en ayunas 24-28 SG = 10.7 DS, glicemia post-carga 24-28SG = 26.1 DS

Peso para la talla nacimiento, 6 meses, 12 meses = 1.0 DS

Asociaciones regresión lineal múltiple (coeficientes Beta estandarizado ( $\beta$ ),  $\pm$  95% intervalo de confianza (IC), significancia (p)).

Modelo crudo: ajustado por sexo, nivel educacional materno, edad materna, paridad, tabaquismo, lactancia materna exclusiva, preeclampsia materna, intervención.

Modelo ajustado: ajustado por modelo crudo + IMC pre-gestacional materno.

**Tabla 13.** Asociación entre niveles de glicemia (continua) durante el embarazo y peso para la talla (exceso de peso) en menores de un año participantes del “Estudio de Cohorte Chilena Nutrición Materna e Infantil” (CHiMINCs) (n=1664)

		P/T Nacimiento			P/T 6 MESES			P/T 12 MESES					
		OR	95% IC		p	OR	95% IC		p	OR	95% IC		p
Glicemia en ayunas a las 14 SG	Crudo	1.03	1.01	1.04	0.001*	1.00	0.99	1.02	0.784	1.01	0.99	1.02	0.238
	Ajustado	1.02	1.00	1.04	0.014*	1.00	0.98	1.02	0.921	1.01	0.99	1.03	0.271
Glicemia en ayunas a las 24-28 SG	Crudo	1.01	0.99	1.02	0.341	1.00	0.99	1.02	0.615	1.02	1.01	1.03	0.006*
	Ajustado	1.00	0.99	1.02	0.669	1.00	0.99	1.02	0.616	1.02	1.00	1.03	0.017*
Glicemia post-carga a las 24-28 SG	Crudo	1.00	1.00	1.01	0.086	1.00	1.00	1.01	0.082	1.00	1.00	1.01	0.145
	Ajustado	1.00	1.00	1.01	0.267	1.00	1.00	1.01	0.121	1.00	1.00	1.01	0.373

Peso para la talla (P/T) valores puntaje z, exceso de peso P/T > 1 DS. Recomendación OMS 2006.

Asociaciones regresión logística (odds ratio (OR),  $\pm$  95% intervalo de confianza (IC), significancia (p)).

Modelo crudo: ajustado por sexo, nivel educacional materno, edad materna, paridad, tabaquismo, lactancia materna exclusiva, preeclampsia materna, intervención.

Modelo ajustado: ajustado por modelo crudo + IMC pre-gestacional materno.

