

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



**PESO AL NACER Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA 3°
Y 4° DÉCADA DE LA VIDA ADULTA.**

MARÍA ANTONIETA RIFFO CALISTO

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y
MÉDICAS MENCION NUTRICIÓN**

Director de Tesis: Prof. Dr. Hugo Amigo

2015

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGISTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magister presentada por la(el) candidata(o)

MARÍA ANTONIETA RIFFO CALISTO

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magister en Ciencias Médicas y Biológicas con mención en Nutrición en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día 21 de Diciembre de 2015.

Prof. Dr. Hugo Amigo

Director(a) de Tesis

Departamento de Nutrición

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

COMISION INFORMANTE DE TESIS

Prof. Dra. María Elena Alvarado

Prof. Dra. Cinthya Urquidi

Prof. Dra. Pamela Rojas

Presidente Comisión

Dedicatoria

Dedico esta tesis a mi familia y pareja quienes siempre me han apoyado e inculcado grandes valores para aprovechar cada día de aprender algo nuevo.

Agradecimientos

Quisiera agradecer a mi tutor, Hugo Amigo, por su tiempo, enseñanza y apoyo durante el desarrollo de este trabajo, a la Dra. Patricia Bustos por su gran disposición a ayudar y compartir sus conocimientos, y a Marlen, por su dedicación y siempre estar dispuesta a ayudar.

Agradezco lo mucho que aprendí durante este proceso y el darme cuenta lo mucho que me queda por saber. Cada día es una enseñanza que hay que aprovechar.

Índice

Resumen	5
Abstract	6
Marco Teórico.....	7
Hipótesis y Objetivos.....	13
Materiales y Método.....	14
Resultados	20
Discusión	32
Bibliografía.....	37
Anexo 1.....	44

Resumen

Antecedentes: Chile se encuentra en un período post transicional, luego de haber reducido significativamente la desnutrición infantil. En la actualidad, la población infantil presenta una mejor sobrevivencia, pero está expuesta a ambientes obesogénicos, que han significado un aumento de la prevalencia de factores de riesgo de enfermedades crónicas en la vida adulta. Distintos estudios han asociado el bajo peso al nacer al aumento de factores de riesgo y mayores eventos cardiovasculares en el adulto, siendo la resistencia a la insulina, una de las alteraciones iniciales en este cuadro, por lo que el estudio de esta condición y su prevención es relevante para la salud pública.

Hipótesis: El bajo peso al nacer está asociado a un aumento en la resistencia a la insulina en la tercera y cuarta década de la vida.

Objetivo: Estimar la asociación entre bajo peso al nacer y resistencia a la insulina en adultos nacidos en el Hospital de Limache entre 1974-1978 y evaluados en la 3° y 4° década de la vida.

Metodología: Estudio de cohorte cerrada no concurrente para analizar medidas antropométricas de los nacidos vivos entre los años 1974-1978 en el Hospital local de Limache, y análisis de resistencia a la insulina en la vida adulta entre los años 2000-2002 (N= 990) y 2010 -2012 (N= 737) a través de modelos de regresión logística considerando factores de confusión y variables intermedias.

Resultados: No se encontró asociación entre el bajo peso al nacer y resistencia a la insulina en la 3° y 4° década de la vida. En la primera evaluación se observó una Odds Ratio (OR) de 0,78 (95%IC 0,47 a 1,29) y en la segunda evaluación un OR de 1,09 (95% IC 0,62 a 1,92). No se encontraron diferencias en las medianas de HOMA entre los sujetos con antecedentes de bajo peso, peso normal y macrosómicos al nacer. Tampoco se encontró asociación del peso al nacer y aumento de peso (1,23 IC95% 0,67 a 2,21) y perímetro de cintura (1,18 IC 95% 0,66 a 2,11) de una década a otra.

Conclusión: El bajo peso al nacer no predispone a mayor susceptibilidad de resistencia a la insulina en el adulto en la población estudiada, por lo que habría otros factores que estarían influyendo en el desarrollo de esta alteración.

Abstract

Background: Chile is in a post- transitional period after having significantly reduced child malnutrition. At present, the child population has better survival, but exposed to the obesogenic environments, which have meant an increase in the prevalence of risk factors for chronic diseases. Several studies have linked low birth weight to increased risk factors and major cardiovascular events in adults, the insulin resistance is one of the early alteration in this pathology, that is why the study of this condition and its prevention It is relevant to public health.

Hypothesis: The low birth weight is associated with increased insulin resistance in the third and fourth decade of life.

Objetive: Estimate the association between low birth weight and insulin resistance in adults born between 1974-1978 in Limache Hospital and evaluated on the 3rd and 4th decade of life.

Methodology: Closed cohort study non-concurrent analysis of anthropometric measurements of live births between 1974-1978 in the local hospital of Limache, and analysis of insulin resistance in adulthood between the years 2000-2002 (N= 990) and 2010 -2012 (N= 737) through logistic regression models considering confounders factors and intermediate variables.

Results: No association between low birth weight and insulin resistance in the 3rd and 4th decade of life was found. In the first evaluation an odds ratio (OR) of 0.78 (95% CI 0.47 - 1.29) was observed and in the second evaluation an OR of 1.09 (95% CI 0.62 - 1.92). No differences in the median HOMA among subjects with a history of low, normal and macrosomic birth weight were found. Neither association of birth weight and weight gain (1.23 95% CI 0.67 to 2.21) and waist circumference (1.18 95% CI 0.66 to 2.11) was found from one decade to another.

Conclusion: Low birth weight does not predispose increased susceptibility to insulin resistance in adults in this study population, so there would be other factors that would influence the development of this disorder.

Marco Teórico

Chile se encuentra en un período post transicional, luego de haber reducido significativamente la desnutrición infantil desde la década del 70 a la del 90. ⁽¹⁾ Actualmente la población infantil presenta una mejor sobrevida, pero expuesta a las características de una etapa post transicional con cambios en la alimentación y estilos de vida lo que ha significado un aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles. ⁽²⁾

La mejoría económica observada en el país ha permitido una mayor sobrevida de recién nacidos, incluidos los menores con bajo peso que han ido aumentando su esperanza de vida en las últimas décadas en el país y en el mundo. Las consecuencias de su mayor sobrevivencia tanto a corto y largo plazo han constituido un tema importante en salud pública, ^(3, 4) principalmente por su asociación a factores de riesgo de enfermedades crónicas en el adulto. ⁽⁵⁾

El bajo peso de nacimiento se define como menor a 2,5kg y el ser pequeño para la edad gestacional (PEG) cuando se encuentra entre el percentil 3 y 10 (para sexo y edad gestacional), con una valoración anatómica normal y pruebas de bienestar fetal normales. ⁽⁶⁾

Los últimos datos publicados por UNICEF señalan una prevalencia de bajo peso al nacer de 16% a nivel mundial, con predominio en países asiáticos, principalmente India. En Latinoamérica baja a un 9%, y en Chile no supera el 5%, cifras similares a las observadas en países con mayor nivel de desarrollo. ^(7, 8)

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se define como una disminución en la actividad biológica de la hormona a nivel celular, principalmente en el metabolismo de la glucosa, afectando principalmente el músculo, hígado y tejido adiposo. ⁽⁹⁾ En respuesta, la célula beta en el páncreas aumenta la producción de insulina, produciendo un estado de hiperinsulinemia compensatorio para mantener niveles adecuados de glicemia. ⁽¹⁰⁾ Ocurre como condición fisiológica en ciertas etapas de la vida, como la adolescencia y embarazo, considerándose una condición fisiopatológica cuando ocurre fuera de estos períodos. ⁽¹¹⁾ Se han postulado distintas causas, entre las cuales se encuentran alteraciones genéticas, étnicas, ambientales y secundarias a injurias o fármacos. ^(9, 11)

La resistencia a la insulina se considera una condición predisponente en algunos casos de intolerancia a la glucosa y Diabetes mellitus 2 (DM2), cuando la sensibilidad insulínica a nivel de músculo e hígado se afectan en mayor grado, intervenciones precoces podrían disminuir la incidencia de estas enfermedades. ⁽¹²⁾ Esta condición también se ha asociado a otras patologías crónicas, como el síndrome de ovario poliquístico, enfermedad de hígado graso no alcohólica, enfermedad coronaria y síndrome metabólico. ^(11, 13) Además nuevos estudios muestran relación con el desarrollo de algunos tipos de cáncer ⁽¹⁴⁾ y demencia tipo Alzheimer. ⁽¹⁵⁾

Para su diagnóstico en estudios poblacionales, el método más utilizado es la fórmula de HOMA sugerida en 1985 por Matthews et al, un método indirecto basado en un aumento de niveles de glicemia e insulina en compensación a un estado de resistencia a la acción hormonal. Se consideran los niveles de glicemia e insulina en ayuno, a través de una fórmula matemática, $HOMA = \frac{\text{glicemia (mg/dl)} \times \text{insulina (uU/ml) basal}}{405}$, un valor mayor a 2,53 se considera alterado, utilizándose para el diagnóstico de resistencia a la insulina. ^(16, 17)

En Chile, la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 mostró una prevalencia de DM2 de 9,4% (10,4% en mujeres y 8,4% en hombres) de la población encuestada, y una prevalencia de Síndrome metabólico mayor a un tercio de la población incluida en la encuesta (35,3% con mayor predominio en los hombres, 41,7% versus 31% en

mujeres). ⁽¹⁸⁾ Esta prevalencia ha ido en aumento, compara con la Encuesta Nacional de Salud 2003, donde la prevalencia de Diabetes Mellitus 2 no superaba los 700.000 habitantes (6,3%) y el Síndrome Metabólico se presentaba en menos de un cuarto de la población (22,6%). ⁽¹⁹⁾ No existen valores de prevalencia de resistencia a la insulina en estudios poblacionales en Chile.

Bajo peso al Nacer y Resistencia a la Insulina

David Barker y colaboradores son unos de los principales investigadores en estudiar la relación entre injuria fetal y resistencia a la insulina, postulando la hipótesis del “fenotipo ahorrativo”, en que el feto al verse privado de alimentos evoluciona con una disminución de la tasa metabólica basal, disminución de termogénesis y alteraciones estructurales a nivel del músculo, e hiperfagia posnatal. ⁽²⁰⁾

Esta hipótesis ha sido la base para las teorías actuales, que postulan que la privación de nutrientes, y condiciones adversas durante el embarazo pueden llevar a una injuria fetal. Por un mecanismo compensatorio se produce una redistribución del flujo sanguíneo hacia el cerebro y disminución del flujo hacia hígado, páncreas y riñón provocando un deterioro del desarrollo de estos órganos; se produce una subregulación del crecimiento como mecanismo de ahorro energético con disminución de la secreción y sensibilidad de hormona del crecimiento y factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1); una maduración precoz y desregulación del eje adrenal aumentando los niveles de cortisol, con un aumento de la masa grasa a expensas de la masa muscular alterando la composición corporal del feto. ^(21, 22)

Todos estos procesos explicarían la alteración a nivel del metabolismo de lípidos e hidratos de carbono en el niño y posteriormente en el adulto, aumentando el nivel de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y DM2.

Se ha encontrado asociación del bajo peso al nacer y Síndrome metabólico (obesidad central, alteración metabolismo de los lípidos, hipertensión arterial y resistencia a la insulina), ^(20, 23) postulándose que la alteración en la sensibilidad a la insulina sería el evento primario para el desarrollo del resto de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. ^(5, 24)

La evidencia

La asociación de bajo peso de nacimiento y resistencia a la insulina ha motivado distintos trabajos. En estudios transversales se ha observado su relación con disminución en la sensibilidad en épocas tempranas de la vida ⁽²⁵⁻³⁴⁾ y mayor riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa y DM2 en adultos, en distintas poblaciones ^(5, 35-39) también se ha observado asociación con cambios en la composición corporal, disminución de la masa muscular y aumento de grasa corporal a nivel abdominal, con el aumento de la resistencia a la insulina. ^(26, 33, 40-43)

Otros estudios no han observado relación entre el bajo peso y la resistencia a la insulina en etapas posteriores, postulándose que existen otros factores que puedan estar involucrados. ⁽⁴⁴⁻⁴⁹⁾ Algunos estudios postulan que el bajo peso de nacimiento se asocia a resistencia a la insulina cuando existen otros parámetros antropométricos alterados, relacionados con el porcentaje de grasa corporal, como alteración del Índice de masa corporal (IMC) en rango de sobrepeso y obesidad y mayor perímetro de cintura. ^(42, 50)

Los resultados de los estudios de cohorte también han sido controversiales, en algunos se ha demostrado mayor asociación en niños con mayor peso de nacimiento ($> 4\text{kg}$ o $> p95$), ⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾ y en otra asociación inversa entre el peso al nacer y la resistencia en adultos, ajustando por aumento de peso y perímetro de cintura. ^(42, 55)

También se han encontrado controversias en estudios que han incluido recién nacidos prematuros, o muy bajo peso al nacer (menor a 1,5kg), donde se ha observado mayores niveles de HOMA en esta población, ⁽³⁸⁾ disminución de la sensibilidad a la insulina ⁽³⁴⁾ o asociación del peso al nacer y resistencia a la insulina sólo en niños obesos, ⁽²⁶⁾ además de un mayor riesgo de síndrome metabólico (OR 2,14). ⁽³²⁾ Postulándose que se requieren mayores estudios para una mejor comprensión de esta alteración. ⁽⁵⁶⁾

En el año 2003, Newsome et al. mediante una revisión sistémica que incluyó 48 artículos publicados entre 1991 y 2001, incluyendo niños y adultos concluyó que existe una relación entre peso de nacimiento y valores de glicemia, en que 15 de 25 artículos mostró una relación inversa, 6 una relación positiva y en 4 artículos no mostró relación. En niveles de insulina en ayuno, 20 de 26 artículos mostraron una relación inversa y 4 una relación positiva; y relación inversa en resistencia a la insulina, 17 de 22 artículos; y Diabetes tipo 2, (13 de 16 artículos) en hombres y mujeres. Este estudio sólo concluye con la dirección de la relación del peso de nacimiento, sin incluir análisis estadístico por las diferencias de tamaño muestral y métodos estadísticos entre los distintos estudios. ⁽⁵⁷⁾

Un meta-análisis realizado por Silveira y Lessa en recién nacidos de bajo peso, que incluyó 11 estudios concluyó que existe un mayor riesgo de síndrome metabólico en adultos con estos antecedentes, con mayor resistencia a la insulina, por lo tanto, alto riesgo cardiovascular en esta población (OR=2,53). Esta publicación sólo incluyó estudios en adultos y con resultados expresados en Odds ratio. ⁽²³⁾

Evidencia en Chile

En Chile, el estudio retrospectivo de Mardones et al. con 3290 niños entre 10 y 15 años se observó un efecto protector en niños sobre 3 kg de peso de nacimiento frente a la resistencia a la insulina, en modelos ajustados por el porcentaje de grasa, sexo y estadio de Tanner (OR 0.74 IC 96% 0.59–0.92). ⁽³²⁾

El estudio de Mericq et al. realizado en niños de 3 años, mostró un aumento del promedio de HOMA en niños nacidos PEG, pero con una mayor asociación con resistencia a la insulina con la ganancia de peso de los niños con bajo peso de nacimiento. ⁽²⁵⁾

Justificación del estudio

Se eligieron las ciudades de Limache y Olmué, ubicadas en la región de Valparaíso en la provincia del Marga Marga, población principalmente urbana, caracterizada por una baja tasa de emigración y con un alto porcentaje de nacimientos atendidos en el Hospital local. ⁽⁵⁸⁾

En Chile la década del 70 coincide con mejoras socioeconómicas asociada a una importante disminución en la desnutrición infantil ⁽⁵⁹⁾. La población de Limache en esa época, presentaba cifras de bajo peso al nacer del 10% de los nacidos vivos, disminuyendo a 5% una década después ⁽⁶⁰⁾. Esta población se enfrentó a cambios importantes en su alimentación al crecer en una época de transición y post transición nutricional, por lo que el estudio de enfermedades metabólicas, como la resistencia a la insulina podría resultar de gran interés en esta población. ⁽²⁾

Aún no existe consenso entre la asociación del bajo peso de nacimiento y resistencia a la insulina en la vida adulta, postulándose que existen otros factores, como el aumento de peso el primer año de vida y los hábitos de vida en la adolescencia y vida adulta que tendrían una mayor relación en el efecto de esta asociación. ^(25, 41, 42, 55, 61)

La importancia de este estudio es la valoración de las medidas preventivas que se deben tener desde épocas tempranas de la vida, de esta forma evitar o retardar la aparición de factores de riesgo cardiovasculares, y aumento de enfermedades no transmisibles.

Pregunta de Investigación

¿Existe asociación entre el bajo peso al nacer y la resistencia a la insulina en la vida adulta?

Hipótesis

El bajo peso al nacer está asociado a un aumento en la resistencia a la insulina medidos en la 3° y 4° década de la vida.

Objetivo Principal

Analizar la asociación entre el bajo peso al nacer y resistencia a la insulina en adultos nacidos en el Hospital de Limache entre 1974 -1978 y evaluados entre los años 2000-2002 y 2010 -2012 controlando efectos de confusión.

Objetivos Específicos

1. Describir las variables antropométricas al nacer (peso, talla) de los nacidos vivos del Hospital de Limache entre 1974 – 1978.
2. Determinar resistencia a la insulina en la 3° y 4° década de la vida.
3. Analizar la asociación entre peso al nacer y resistencia a la insulina con cambios en el peso y perímetro de cintura entre la 3° y 4° década de la vida.
4. Entregar antecedentes para prevención de la resistencia a la insulina en la vida adulta.

Materiales y Métodos

Diseño

Estudio de cohorte cerrada, con recolección de datos en forma no concurrente para análisis de medidas antropométricas de una muestra aleatoria de los recién nacidos

vivos entre los años 1974-1978 en el Hospital local de Limache y medición de parámetros antropométricos y resistencia a la insulina en adultos entre los años 2000-2002 y 2010–2012. Se excluyeron los casos con malformaciones congénitas, genopatías graves y personas privadas de libertad. En el caso de mujeres embarazadas se postergó la evaluación hasta 6 meses postparto, incluyéndolas luego al estudio. Se incluyeron sujetos con valores de HOMA en alguna de las dos mediciones o en ambas.

Recolección de datos:

Extracción de datos, peso y talla al nacer, de libro de nacimiento del Hospital de Limache, de los nacidos vivos entre los años 1974- 1978.

Datos antropométricos en adultos:

- Peso: fue medido en balanza marca SECA con escala de 100gr calibrada periódicamente, medición de peso a pies descalzos y en ropa interior.
- Talla: se utilizó un tallímetro, con medición de los sujetos descalzos, talones juntos, cabeza alineada en plano vertical y en posición de Frankfurt. ⁽⁶²⁾
- Perímetro de Cintura: se midió a través de cinta métrica metálica, tomado en el punto medio entre última costilla y cresta iliaca. ⁽⁶³⁾

Todas las mediciones señaladas fueron realizadas por personal entrenado y permanentemente supervisado según técnicas internacionales de control de calidad de los datos. ⁽⁶³⁾

Laboratorio:

Se tomó muestra de sangre de 10ml en vena cubital a través de mariposa, con el sujeto en reposo, con 12 horas de ayuno para medición de Insulina y Glicemia.

Una vez obtenida la muestra, esta fue centrifugada por 10 minutos y luego congeladas hasta su análisis. Las muestras fueron analizadas en el Laboratorio de Nutrición de la Pontificia Universidad Católica. Se utilizaron métodos enzimáticos para la glicemia

(hexoquinasa) y enzimoimmuno ensayo quimio luminiscente de micro partículas para la insulina.

Definición de las variables en estudio

-Variable independiente:

- Peso al nacer: variable categórica, dividida en Bajo peso (< 2,5kg) Peso normal (2,5 a 3,99kg) y Macrosómico (>4kg).

- Variable dependiente:

- Resistencia a la insulina medido a través de HOMA.

HOMA= Glicemia mg/dl x Insulina uU/ml/ 405 analizada como variable categórica. HOMA > 2,53 se considera Resistencia a la insulina.

- Variables de confusión:

- o Sexo: variable dicotómica
- o Edad gestacional en semanas: variable continua, calculada por fecha de última regla (FUR) registrada en ficha clínica.

- Variables mediadoras

- o Índice de masa corporal (IMC): $\text{Peso} / (\text{Talla})^2$ variable categórica: Eutrófico, Sobrepeso, Obeso.
- o Perímetro de Cintura: medida en centímetros, variable categórica: Normal: < 88cm en mujeres y < 102cm en hombres, y Alterado: 88cm en mujeres y 102 cm en hombres
- o Cambio de peso (Peso en medición 2010-12 menos peso en medición 2000-2002). Variable Categórica (Aumento – Mantención y Disminución de peso)
- o Cambio de Perímetro de Cintura (2000-02 al 2010 – 12). Variable categórica: Aumento – Mantención y Baja de peso.

En la **figura 1** se incluye el diseño del estudio y variables recolectadas en las distintas evaluaciones.

Registro en fichas
clínicas
1974-78

**1° Evaluación
2000-02**

**2° Evaluación
2010-12**

Nacimiento
Peso

24 – 28 años
Medidas
antropométricas:
IMC - PC
Insulina
Glicemia

34-38 años
Medidas
antropométricas:
IMC - PC
Insulina
Glicemia

Cálculo Tamaño Muestral

Con un tamaño muestral de 990 personas, se realizó una regresión logística, considerando una variable ajustada por otras, se estableció una OR 1,4 considerando un error de 0,05 un test de una cola verificándose que se lograba un poder del test de 87%. Todas las estimaciones fueron efectuadas por el programa Nquery advisor.

Valores considerados para la estimación del tamaño Muestral

Test de significancia	0,05
Una o dos colas	1
Proporción de sucesos esperados cuando la covariable tiene 1 DS sobre el promedio	0,2
Proporción de los sucesos esperados cuando la covariable < 1DS sobre el promedio	0,259
Odds Ratio	1,4

Coeficiente =ln (odds Ratio)	0,336
Correlación entre las variables	0,5
Poder del test	87%
Número de personas analizadas	990

La primera evaluación incluyó 990 sujetos y en la segunda evaluación (2010 - 2012), se pesquisó a la misma población estudiada en un principio, con una pérdida de 25,6 % de los individuos (por muerte, rechazo, emigración, dirección invalida o no encontrados), evaluando un total de 737 participantes recolectados, mayores antecedentes pueden encontrarse en la publicación de Amigo et al. ⁽⁶⁴⁾

Procesamiento y Estrategia de análisis de datos

Se construyó una base de datos mediante un sistema de doble digitación, usando EpiData, este software permite la validación del ingreso de los datos usando mecanismos de control.

La estrategia de análisis de datos se dividió en dos fases, una descriptiva y una segunda la construcción de modelos de asociación, analizados en programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.

- a) Análisis descriptivo: Se efectuó una descripción de la variable de exposición (peso al nacer) y de la variable dependiente, resistencia a la insulina. Para ello se analizó, distribuciones de frecuencia y medidas de tendencia central. (Análisis univariado)

- b) Análisis de asociación: Para establecer la asociación multivariada se construyó modelos de regresión logística considerando como variable dependiente la resistencia a la insulina (medido a través de HOMA) y como variable de exposición, el peso de nacimiento. En estos modelos se controlaron los efectos de confusión a través de modelos ajustados (Sexo, edad gestacional) y reporte de las variables mediadoras, IMC y de Perímetro de Cintura.

Estos análisis se realizaron para los datos obtenidos de la primera evaluación (990 participantes) y de la segunda evaluación (737), en forma independiente, luego se realizó el análisis para evaluar diferencias entre ambas evaluaciones a través de variables, mediadoras (Cambio de peso: Aumento, Mantención y Disminución; y perímetro de cintura aumento o disminución y mantención, entre las dos mediciones).

Aspectos éticos:

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. A cada participante se le entregó información del objetivo y descripción del estudio, información de deberes y derecho y confidencialidad de los resultados. Cada participante que ingresó al estudio firmó un consentimiento informado en las dos oportunidades de evaluación.

Se tiene previsto entregar un resumen de este trabajo a los participantes del estudio.

Papel de la tesista:

Se realizó limpieza y análisis de consistencia de los datos originales, para posterior análisis de la asociación entre el peso al nacer y la resistencia a la insulina en ambas evaluaciones.

Recolección en terreno (Limache) y corrección de errores relacionado con alguna inconsistencia comprobada.

Análisis de los datos correspondientes construyendo los respectivos modelos analíticos y posterior redacción de este documento.

Elaboración de resúmenes para presentación en congreso y publicaciones.

Financiamiento:

Proyecto FONDECYT números:

- 1140453: “Origen precoz de factores de riesgo de enfermedades coronarias en adultos jóvenes”
- 1100414: “The amplification of the effect of fetal impairment on cardiovascular riskc in a follow up young adults: The Limache cohort.”

Resultados

I. Características antropométricas y de laboratorio en de la población nacida en el Hospital de Limache.

La población total incluida en el estudio fue de 990 participantes en la evaluación del 2000-02 (56% mujeres) y 737 en la evaluación del 2010-12 (65% mujeres).

La mediana del peso al nacer fue de 3200 gr. sin mayores diferencias entre hombres y mujeres, mientras que, en la talla, las medianas no difieren, aunque el espacio intercuartil de los hombres es más estrecho ($p= 0,011$). La edad de la muestra en la primera evaluación fue de 25 años, algo mayor en hombres que en mujeres (25 y 24 años respectivamente, $p = 0,013$). Con respecto a las medidas antropométricas en la tercera década, la mediana en peso de los hombres fue de 8,5 kg más que la mediana de las mujeres ($p < 0,0001$) y 12 cm más altos ($p < 0,0001$), el IMC es levemente mayor en hombres con una diferencia de 0,2 no significativo, mientras que el perímetro de cintura es mayor en 4 cm ($p < 0,0001$). Considerando un PC normal menor a 88cm en mujeres y menor a 102cm en hombres, el 67,4% de las mujeres presentó valores normales, versus un 96,8% de los hombres.

En la cuarta década, se mantuvieron las diferencias significativas entre hombres y mujeres en el peso, talla y perímetro de cintura, aumentando la diferencia entre hombres y mujeres en sus medianas de IMC (1,18, $p < 0,0001$), mayor en mujeres. En perímetro de cintura el 62,1% en mujeres y 23,2% en hombres presentaron perímetros de cintura fuera de rangos de normalidad. (**Tabla 1**).

Los valores calculados para segunda evaluación fueron ponderados por las pérdidas.

Tabla 1.
Características generales de la muestra de los nacidos vivos en el Hospital de Limache entre los años 1974-1976 evaluados entre 2000-02 y 2010-12.

	TOTAL	HOMBRES	MUJERES	p-value
Evaluación 2000 – 2002	N= 990	N= 435	N= 555	
Peso de nacimiento (gr)	3,200 (2850 a 3500)	3210 (2850 a 3500)	3170 (2800 a 3500)	0,115
Talla de nacimiento (cm)	50 (49 a 51)	50 (49 a 51)	50 (48 a 51)	0,011*

Edad (años)	25 (24 a 26)	25 (24 a 26)	24 (23 a 26)	0,013*
Peso (kg)	65,7 (57,7 a 75)	70,5 (63,5 a 78,5)	61 (54,65 a 70)	<0,001*
Talla (cm)	160 (155 a 167)	168,3 (164,4 a 172,3)	156,4 (152,6 a 1,60)	<0,001*
IMC (kg/m ²)	24,95 (22,6 a 28,1)	24,9 (22,7 a 27,3)	25,1 (22,6 a 28,6)	0,06
P. Cintura (cm)	82,1 (75,5 a 90)	84,5 (78 a 90)	80,5 (73,5 a 90)	<0,001*
- % PC alterado	20,4	4,8	32,6	
Evaluación 2010 – 2012	N= 737	N=254	N=483	
Peso de nacimiento (gr)	3150 (2817 a 3500)	3205 (2880 a 3500)	3140 (2800 a 3470)	0,174
Talla de nacimiento (cm)	50 (49 a 51)	50 (49 a 51)	50 (48 a 51)	0,022*
Edad (años)	35,8 (34,03 a 36,5)	35,35 (34,3 a 36,7)	34,9 (33,9 a 36,1)	0,003*
Peso (kg)	72,8 (63,1 a 83)	77,4 (69,2 a 86,5)	69,1 (61,3 a 78,6)	<0,001*
Talla (cm)	161 (155,7 a 167,9)	168,3 (164,1 a 171,9)	157 (153,9 a 160,5)	<0,001*
IMC (kg/m ²)	27,6 (24,8 a 31,1)	27,06 (24,5 a 30,1)	28,24 (25,3 a 31,6)	<0,001*
P. Cintura (cm)	91,6 (84,5 a 100)	93,6 (86,7 a 100,3)	90,8 (82,5 a 99,9)	0,006*
- %PC alterado	48,7	23,2	62,1	

Datos expresados en mediana y espacio intercuartil.
 * p- value entre hombres y mujeres (Mann –Whitney)
 Evaluación 2010-2012 ponderado por pérdidas.
 PC normal: < 88cm en mujeres, < 102cm en hombres

En los resultados de los exámenes de laboratorio en la tercera década de la muestra, la mediana de la glicemia fue significativamente mayor en hombres ($p < 0,0001$), con una diferencia de 3,8 mg/dl. La mediana de insulina no difiere significativamente entre hombres y mujeres, al igual que el HOMA. En las mediciones realizadas en la cuarta década se mantuvieron niveles de glicemia mayor en hombres que en mujeres en 5 mg/dl, sin diferencias en los niveles de insulina, pero con diferencias significativas en los niveles de HOMA, siendo también mayor en hombres ($p = 0,025$). (**Tabla 2**)

Tabla2. Valores de Glicemia, Insulina y HOMA evaluados el año 2000-2002 y 2010 -2012 en la población adulta de Limache.

	TOTAL	HOMBRES	MUJERES	p value
Evaluación 2000-2002	N = 990	N=435	N=555	
Glicemia (mg/dl)	85,5 (80 a 91)	87,5 (81,7 a 93,6)	83,7 (79 a 89)	<0,001*
Insulina (U/ml)	10,2 (8,3 a 13,2)	10,1 (8,4 a 13,1)	10,2 (8,2 a 13,3)	0,907
HOMA	2,2 (1,7 a 2,9)	2,2 (1,8 a 2,9)	2,1 (1,6 a 2,9)	0,105
Evaluación 2010 – 2012	N= 737	N=254	N=483	
Glicemia (mg/dl)	92 (84 a 99)	95 (87 a 101)	90 (83 a 97)	<0,001*
Insulina (U/ml)	8,3 (6,8 a 10,6)	8,3 (6,8 a 10,9)	8,3 (6,8 a 10,3)	0,396
HOMA	1,89 (1,48 a 2,5)	1,9 (1,5 a 2,7)	1,86 (1,34 a 2,41)	0,025*

Datos expresados en mediana y espacio intercuartil.
p- value entre hombres y mujeres (Mann –Whitney)
Evaluación 2010-2012 ponderado por pérdidas.

Al comparar los parámetros entre la primera y segunda medición se observa un aumento significativo en los parámetros antropométricos, de peso, perímetro de cintura, e IMC ($p < 0,0001$). La glicemia también aumenta en forma significativa. Mientras que los niveles de insulina y HOMA disminuyen significativamente entre la 3° y 4° década de la vida ($p < 0,0001$). (Tabla 3)

Tabla3. Cambio de parámetros metabólicos y antropométricos de evaluaciones 2000-02 y 2010-12.

N = 640	Mediana (espacio intercuartil)	p value
Glicemia (mg/dl)	+6,62 (-1,97 a 15,01)	< 0,0001*
Insulina (U/ml)	-1,43 (-4,37 a 1,18)	< 0,0001*

HOMA	-0,19 (-1,89 a 0,49)	<0,0001*
Peso (kg)	+6,6 (3,1 a 11,5)	< 0,0001*
P. Cintura (cm)	+9,05 (3,93 a 13,65)	< 0,0001*
IMC (kgs/m ²)	+2,41 (1,04 a 4,29)	< 0,0001*

p value evaluación 2000-02 y 2010-12 (Prueba de Wilcoxon)
Seguimiento de paciente con datos 2000-02 y 2010-12 (n= 640)

Al comparar los cambios de una década a la otra, separado en hombres y mujeres, se observó un leve mayor aumento de las medianas de glicemia y perímetro de cintura en los hombres, mientras que en las mujeres se observó una mayor disminución de la insulina y HOMA, y mayor aumento de peso e IMC que los hombres, estas diferencias entre hombres y mujeres no fueron significativas (p value > 0,05). (**Tabla 4.**)

Tabla 4. Cambio de parámetros metabólicos y antropométricos de evaluaciones 2000-02 y 2010-12 en hombres y mujeres.

	HOMBRES	MUJERES	p value
Glicemia (mg/dl)	+6,98 (-2 a 15,35)	+6,37 (-2 a 14,83)	0,984
Insulina (U/ml)	-1,1 (-4 a 1)	-1,7 (-4,7 a 1,25)	0,211
HOMA	-0,09 (-0,81 a 0,48)	-0,23 (-0, 91 a 0,54)	0,361
Peso (kg)	+6,6 (3,7 a 11,8)	+6,7 (2,7 a 11,3)	0,374
P. Cintura (cm)	+9,2 (5,5 a 13,4)	+9 (3 a 13,85)	0,308

IMC (kg/m ²)	+2,28 (1,13 a 3,84)	+2,57 (0,87 a 4,44)	0,517
--------------------------	-------------------------------	-------------------------------	--------------

Datos expresados en mediana y espacio intercuartil.
p- value entre hombres y mujeres (Mann –Whitney)
Seguimiento de paciente con datos 2000-02 y 2010-12 (n= 640)

Al comparar los niveles de HOMA de la población con antecedentes de bajo peso al nacer (menor a 2,5 kilos), población con peso al nacer normal (entre 2,5 a 3,99 kilos) y sujetos con mayor peso al nacer, macrosómicos (> 4 kilos), no hubo diferencias significativas en las mediciones de la 3° ni 4° década de la vida. (**Tabla 5**)

El porcentaje de sujetos con antecedentes de bajo peso fue de 7,8% y macrosómicos de 5,2%.

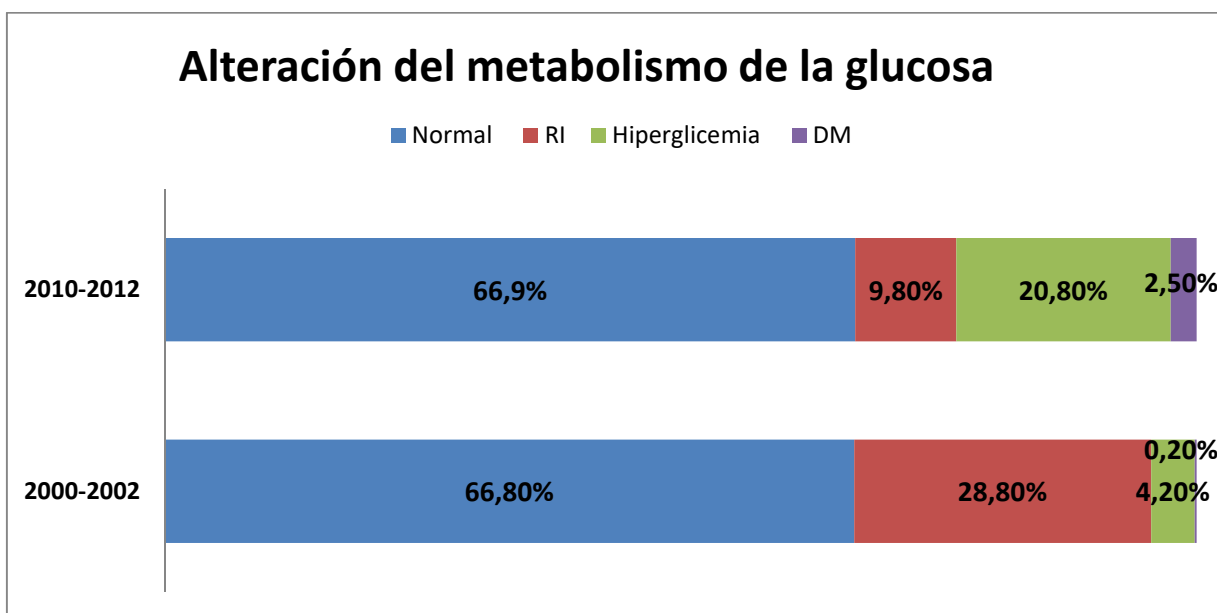
Tabla 5. Mediana de HOMA en sujetos con antecedentes de bajo peso al nacer, peso normal y macrosómicos.

	Bajo peso	Peso normal	Macrosómico	p value
N	80	858	52	
HOMA 2000-02	2,14 (1,73 a 2,79)	2,18 (1,69 a 2,86)	1,91 (1,56 a 2,57)	0,21
N	53	649	35	
HOMA 2010-12	1,9 (1,56 a 2,82)	1,9 (1,48 a 2,5)	1,63 (1,4 a 2,4)	0,375

Datos expresados en mediana y espacio intercuartil.
*p- value entre bajo peso, peso normal y macrosómicos (Kruskal -Wallis)
Evaluación 2010-2012 ponderado por pérdidas.

En la medición realizada el año 2000-02 en la muestra de Limache, la prevalencia de resistencia a la insulina fue de 28,8%, disminuyendo a 9,8% en la medición del 2010 - 12, pero con aumento de prevalencia de glicemias de ayuno alteradas en rango de prediabetes (4,2 al 20,8%) y diabetes (del 0,2 al 2,3%). (**Gráfico 1**)

Gráfico 1. Alteración en el metabolismo de la glucosa en mediciones realizadas el año 2000-02 y 2010-12.



*Seguimiento de paciente con datos 2000-02 y 2010-12 (n= 640)

II. Asociación de Bajo Peso al Nacer y Resistencia a la Insulina

Al estimar la asociación entre peso de nacimiento y resistencia a la insulina, no se observó mayor riesgo en la vida adulta ni en la tercera ni cuarta década con el bajo peso al nacer (<2,5 kg) en comparación con peso normal (2,5 a 3,99kgs). (**Tabla 6**)

Tabla 6: Asociación de Bajo peso de nacimiento y Resistencia a la Insulina en modelos ajustados por sexo en la 3° y 4° década de la vida.

Peso de Nacimiento (kg)	RI 3° década OR		RI 4° década OR	

	(IC 95%)	p value	(IC 95%)	p value
Bajo peso (< 2,5 kg)	0,78 (0,47 a 1,29)	0,332	1,09 (0,62 a 1,92)	0,771

OR en comparación con grupo de referencia (2,5 – 3,9 kg)
Evaluación 2010-2012 ponderado por pérdidas.

Se realizó una nueva regresión incluyendo los sujetos con antecedentes de edad gestacional calculado por la fecha de la última regla en 853 sujetos. No se encontró asociación entre bajo peso al nacer y resistencia a la insulina en la tercera ni cuarta década de la vida al ajustar por edad gestacional. (**Tabla 7.**)

Tabla 7: Asociación de Bajo peso de nacimiento y Resistencia a la Insulina en modelos ajustados por sexo y edad gestacional.

Peso de Nacimiento (kg)	RI 3° década OR (IC 95%)	p value	RI 4° década OR (IC 95%)	p value
Bajo peso (< 2,5 kg)	0,74 (0,39 a 1,38)	0,343	0,71 (0,31 a 1,34)	0,419

N 2000-02= 523 – N 2010-12= 392
OR en comparación con grupo de referencia (2,5 – 3,9 kg)
Evaluación 2010-2012 ponderado por pérdidas.

Se evaluaron los componentes del HOMA (glicemia e insulina) por separado para evaluar la asociación con el bajo peso al nacer (**Tabla 8**). Se observó una asociación directa en los valores de glicemia e insulina en la tercera y cuarta década de la vida con el bajo peso de nacimiento en comparación con peso normal, con valores sin significancia estadística.

Tabla 8. Asociación entre Bajo peso de nacimiento y Glicemia e Insulina en modelos ajustado por sexo en la 3° y 4° década de la vida.

Peso de Nacimiento (kg)	Glucosa (mg/dl) Coef. B* (IC 95%)	p value	Insulina (U/ml) Coef. B* (IC 95%)	p value
Evaluación 2000-02:				
Bajo peso (< 2,5 kg)	0,51 (-1,59 a 2,61)	0,634	0,26 (-1,01 a 1,53)	0,683
Evaluación 2010-12:				
Bajo peso (< 2,5 kg)	1,57 (-3,24 a 6,37)	0,523	0,99 (-0,48 a 2,46)	0,186

*Coef B en comparación con grupo de referencia (2,5 – 3,9 kg)
Evaluación 2010-2012 ponderado por pérdidas.

No se encontró interacción entre el peso al nacer y variables como sexo, IMC, perímetro de cintura, cambio de peso ni cambio de perímetro de cintura.

Al realizar una regresión logística entre IMC y resistencia a la insulina se encontró asociación en la 3° década, OR= 1,25 (IC95% 1,2 a 1,3) $p < 0,0001$ y en 4° década OR = 1,16 IC95% 1,12 a 1,2) $p < 0,001$ en ambos sexos.

Se construyeron modelos estratificados por IMC destinado a estimar la asociación de peso al nacer y resistencia a la insulina en sujetos eutróficos, sobrepeso y obesos. Sólo 10 personas se clasificaban como enflaquecido (IMC<18,5) en la primera medición y 2 en la segunda por lo que se incluyeron en el análisis de sujetos eutróficos. No se observó asociación entre el bajo peso al nacer y resistencia a la insulina en la vida adulta en comparación con peso al nacer normal en ninguno de los grupos estratificados por IMC en la 3° ni 4° década de la vida. (**Tabla 9.**)

Tabla 9: Asociación de Bajo peso de nacimiento y Resistencia a la Insulina estratificado por IMC en la 3° y 4° década.

Peso de Nacimiento (kg)	RI en Eutrófico OR* (IC 95%)	p	RI en Sobrepeso OR** (IC 95%)	p	RI en Obeso OR* (IC 95%)	p value
N	548		384		155	

Evaluación 2000-02						
Bajo peso (< 2,5 kg)	0,84 (0,36 a 1,95)	0,678	0,79 (0,33 a 1,94)	0,615	0,63 (0,19 a 2,04)	0,436
N	187		324		254	
Evaluación 2010-12						
Bajo peso (< 2,5 kg)	0,63 (0,12 a 3,12)	0,587	0,4 (0,08 a 1,92)	0,253	1,97 (0,85 a 4,56)	0,112

*OR en comparación con grupo de referencia (2,5 – 3,9 kg)
Evaluación 2010-2012 ponderada.

Al realizar una regresión logística entre perímetro de cintura y resistencia a la insulina, se encontró una asociación de OR= 1,1 (IC95% 1,09 a 1,11) p < 0,001 en la 3° década, y OR= 1,07 (IC95% 1,05 a 1,08) p. < 0,001 en la 4° década, significativo en ambos sexos. Se realizaron modelos con perímetro de cintura normal y alterada en hombres (mayor 102 cm) y mujeres (mayor 88 cm). No se encontró asociación de bajo peso al nacer y resistencia a la insulina al segmentar en hombres y mujeres con perímetro de cintura normal y alterado. En la primera medición, en la tercera década de la vida, sólo un hombre que presentó un perímetro de cintura mayor 102 cm tenía antecedente de bajo peso al nacer. En la segunda medición fueron las mujeres con perímetro de cintura normal, las que presentaron escasos casos de bajo peso por lo que la regresión logística no pudo realizarse. **(Tabla 10.)**

Tabla 10: Asociación de Bajo peso de nacimiento y Resistencia a la insulina según perímetro de Cintura en la 3° y 4° década de la vida en hombres y mujeres

Perímetro de Cintura (cm)	N	Normal OR* (95% IC)	p value	N	Alterado OR* (95% IC)	p value
Evaluación 2000-2002						
HOMBRES	449			21		
Bajo peso al nacer (<2,5kg)		0,65 (0,27 a 1,55)	0,331		-	-
MUJERES	436			181		
Bajo peso al nacer (<2,5kg)		1,06 (0,46 a 2,44)	0,883		0,6 (0,21 a 1,74)	0,35

Evaluación 2010-2012						
HOMBRES	216			59		
Bajo peso al nacer en Hombres (<2,5kg)		0,96 (0,28 a 3,21)	0,942		1,35 (0,22 a 8,12)	0,744
MUJERES	196			300		
Bajo peso al nacer (<2,5kg)		-	-		1,37 (0,62 a 3,03)	0.433

*OR en comparación con grupo de referencia (2,5 – 3,9 kg)

Evaluación 2010-2012 ponderada.

Hombre: Normal PC < 102 cm, Alterado 102 cm. Mujeres: Normal < 88 cm, Alterado 88 cm

III. Asociación de Bajo peso al nacer y Cambio de peso y perímetro de cintura en la última década con resistencia a la insulina.

Para evaluar el efecto del cambio de peso y cambio de perímetro de cintura en una década se construyeron modelos de disminución y mantención de peso y perímetro de cintura y de aumento de ambos parámetros. (**Tabla 11 y 12**).

El total de la población que disminuyó de peso los últimos 10 años fue de 73 personas, 57 mujeres, la mediana de disminución de peso fue de 3 kilos (-5,9 a -1,6). Sólo 6 personas mantuvieron su peso (5 mujeres) y 561 aumentaron el peso, con una mediana de 7,7kgs (4,5 a 12,4).

La asociación entre resistencia a la insulina en la 4° década de la vida y cambio en el peso entre 2000-02 y 2010 -12 es de OR= 1,09 (IC95% 1,06 a 1,11) p < 0,001.

No se observó asociación del bajo peso al nacer y resistencia a la insulina en la vida adulta en sujetos que aumentaron de peso.

Tabla 11. Asociación entre Bajo peso de nacimiento y Resistencia a la Insulina en variaciones de peso entre medición en la 3° y 4° década de la vida ajustado por sexo.

	Variación de Peso (kgs)	OR* (95% IC) **	p value
Disminución o mantención del peso N=79	Bajo peso al nacer (<2,5kg)	-	-
Aumento de peso N=561	Bajo peso al nacer (<2,5kg)	1,23 (0,67 a 2,21)	0,485

*OR en comparación con grupo de referencia (> 2,5 – 3,9 kg)
Evaluación 2010-2012 ponderada.

La mantención y disminución del perímetro de cintura se observó en 79 participantes (62 mujeres), con una mediana de -3,6cm (-6,5 a -1), mientras que 561 personas aumentaron de perímetro en una década con una mediana de 10cm (6 a 14,3).

La asociación entre resistencia a la insulina en la 4° década de la vida y cambio de perímetro de cintura OR= 1,05 (IC95% 1,03 a 1,06) p < 0,001 desde 2000-02 a 2010-12.

Se evaluó la asociación de peso al nacer y resistencia a la insulina en los grupos que disminuyeron y mantuvieron su perímetro de cintura y en el grupo que aumentó en modelos ajustados por sexo.

Tampoco se observó asociación con el menor peso de nacimiento en comparación con recién nacidos con peso en rango normal.

Tabla 12. Asociación entre Bajo peso de nacimiento y Resistencia a la Insulina en variaciones de perímetro de cintura entre medición en la 3° y 4° década de la vida ajustado por sexo.

	Variación de perímetro de cintura (cm)	OR* (95% IC) **	p value
Disminución o mantención del perímetro de cintura N= 79	Bajo peso al nacer (<2,5kg)	-	-

Aumento de perímetro de cintura N= 561	Bajo peso al nacer (<2,5kg)	1,18 (0,66 a 2,1)	0,585
---	-----------------------------	-----------------------------	--------------

*OR en comparación con grupo de referencia (> 2,5 – 3,9kg)
Evaluación 2010-2012 ponderada.

Discusión

No se encontró asociación entre bajo peso al nacer y resistencia a la insulina en la 3° y 4° década de la vida en una muestra de la población nacida en el hospital de Limache entre 1974 y 1978, tampoco se encontró asociación entre bajo peso de nacimiento y resistencia a la insulina y los cambios de peso y perímetro de cintura de una década a otra. No se comprobaron diferencias entre los valores de HOMA entre las personas con antecedentes de bajo peso, peso normal y macrosómicos al nacer en ninguna de

las dos mediciones. Si se encontró una alta prevalencia de resistencia a la insulina en la 3° década de la vida, con mayor prevalencia de valores altos de glicemia en ayuno en la 4° década.

Los resultados de este estudio son similares a los encontrados por Fall et al. en una cohorte de adultos jóvenes en edades similares a los sujetos en este trabajo (26 y 32 años) en una población de Nueva Delhi el año 2008, donde no se observó asociación del peso al nacer y resistencia a la insulina en el adulto. ⁽⁴⁹⁾ Pero no es consistente con los trabajos publicados por Barker y colaboradores, ni con el estudio de Dabelea et al. realizado en adultos entre 20 y 29 años de la población de los indios Pima en USA, en que si se observó una asociación entre bajo peso de nacimiento y alteración en el metabolismo de la glucosa. ⁽³⁷⁾ Otros estudios que también apoyan la asociación de bajo peso y resistencia a la insulina, es la publicación de Aoyama et al. en Japón el año 2013 ⁽³⁹⁾ y la revisión sistemática de Newsome et al. que incluye estudios en niños y en adultos, ⁽⁵⁷⁾ no coincidentes con los resultados encontrados en este trabajo; a pesar de esto, se debe tener presente un posible sesgo de publicación de los estudios que no rechazan la hipótesis nula. Además, la mayor parte de los estudios que han encontrado una asociación entre el bajo peso al nacer y resistencia a la insulina, se han realizado en población de niños y adolescentes en la primera y segunda década de la vida. ^(28, 29, 31, 45, 47, 48) Por lo tanto hay que reconocer que la mayor parte de los trabajos efectuados no son en poblaciones de adultos jóvenes.

El peso al nacer de esta cohorte es levemente menor que los valores de referencia en las guías del Minsal actual, ⁽⁶⁾ se observa una disminución de la prevalencia de bajo peso de nacimiento de un 7,8% reportado en este estudio a un 4,96% de los últimos datos reportados por el INE, y un aumento de los macrosómicos de un 5,2% a un 8,49%. ⁽⁶⁵⁾ Los parámetros antropométricos en la vida adulta aumentan de la 3° a la 4° década de la vida, consistentes con otros estudios realizados en adultos de la población chilena. ^(18, 19)

Al analizar los componentes del HOMA, glicemia e insulina, tampoco se observó asociación entre el peso al nacer y niveles de glicemia e insulina de ayuno en ninguna de las dos mediciones. Estos resultados difieren de la revisión realizada por Whincup et al 2008, donde se observa mayor aumento de los niveles de glicemia y mayor prevalencia de DM2 en sujetos con antecedentes de bajo peso de nacimiento. ⁽⁶⁶⁾

En el seguimiento de la población se evidenció una disminución de la prevalencia de resistencia a la insulina desde la tercera a la cuarta década, a pesar del aumento de peso, IMC y perímetro de cintura en hombres y mujeres, pero se observó un aumento de prevalencia de hiperglicemia de ayuno y diabetes, lo que sugiere una mayor alteración del metabolismo de la glucosa en estos sujetos. En la fisiopatología de la resistencia a la insulina, en un primer instante se observa mayores niveles de insulina y HOMA, pero al progresar la enfermedad, por disminución de la función pancreática, disminuyen los niveles de insulina, y aumentan los niveles de glucosa en rango patológico, ⁽¹¹⁾ esto explicaría porque disminuye la prevalencia de resistencia a la insulina de la tercera a la cuarta década de la vida, y aumentan la prevalencia de alteraciones en la glicemia de ayuno.

Las diferencias encontradas con otros estudios pueden deberse a que en este estudio el peso al nacer se relacionó con edad gestacional por fecha de última regla en los casos registrados en la ficha clínica, sin control ecográfico temprano para tener una estimación más precisa de la edad gestacional. A pesar de que se logró rescatar gran parte de los datos de edad gestacional, no se encontraron diferencias en los análisis de asociación ajustados por edad gestacional, ni asociación en las pruebas de sensibilidad.

Al ser la resistencia a la insulina un estado fisiopatológico que puede revertirse o progresar a una prediabetes o DM2 su prevalencia puede ir fluctuando a lo largo de la vida lo que hace que su seguimiento en una cohorte sea más difícil de obtener.

Se debe tener presente que a pesar del aumento de peso al nacer a nivel mundial, también se ha observado un aumento en la prevalencia de resistencia a la insulina y DM2 junto con un aumento del sobrepeso y la obesidad, lo que podría indicar que el IMC y perímetro de cintura alterado pueden ser un factor predisponente de la resistencia a la insulina más importante que el peso al nacer. ⁽⁴⁷⁾

Al comprobarse una alta prevalencia de la resistencia a la insulina en la 3° década de la vida, los programas de promoción y prevención deberían realizarse en forma temprana, orientados a factores que puedan influir en el desarrollo de esta alteración, lo que podrían disminuir su prevalencia y posterior progresión a intolerancia a la glucosa y DM2 en la cuarta década de la vida.

En el área de investigación, sería recomendable que los estudios que busquen asociación entre bajo peso y resistencia a la insulina consideren la edad gestacional, con control ecográfico temprano para mejorar la precisión de los resultados. También se podrían incluir además otras variables, como trayectoria de aumento de peso compensatorio los primeros años de vida, que se ha asociado a resistencia a la insulina en niños con antecedentes de bajo peso ^(25, 46, 48) y exceso de peso en escolares y adolescentes. Sería recomendable realizar el seguimiento de esta población en la 5° década, lo que podría aclarar la progresión de estas patologías y mostrar asociaciones con otros factores. En la actualidad se está siguiendo una nueva cohorte en Limache nacida 15 años más tarde que la presentada en este estudio en la que se podrían obtener mayores datos de edad gestacional y controles ecográficos.

De este trabajo, también se derivan algunas consideraciones metodológicas relacionadas con la categorización de variables y la estrategia de análisis que es una discusión abierta sobre si se deben considerar variables intermedias como IMC y perímetro de cintura en la determinación de la resistencia a la insulina dentro de la vía causal de la enfermedad. ⁽⁶⁷⁾ En la literatura especializada han aparecido distintas publicaciones discutiendo estas alternativas sobre su análisis para evitar posibles sesgos en la asociación. ⁽⁶⁸⁾

Como fortaleza de este estudio se debe destacar que este es un diseño de cohorte bidireccional con una parte retrospectiva y otra concurrente, con una segunda evaluación 10 años después en que se efectuó un gran esfuerzo para recoger información de más de 700 personas, que entrega interesante información sobre la progresión de una enfermedad y sus posibles factores asociados, en este estudio se consideró una muestra representativa de la población nacida en el único Hospital de Limache que atiende a los sectores urbanos y rurales de la población de los municipios de Limache y Olmue. Además, todas las mediciones se realizaron por personal adiestrado y supervisado en terreno. Sin duda esta investigación no se puede haber efectuado si no hubiera existido registros amplios y bien conservados de un libro de partos de los recién nacidos y una completa información sobre morbilidad y mediciones antropométricas durante los primeros años de vida.

La falta de precisión de la edad gestacional por ausencia de datos completos de FUR y controles ecográficos de las embarazadas y las pérdidas durante el seguimiento, son limitaciones en este estudio, aunque las pérdidas fueron debidamente ponderadas. ⁽⁶⁴⁾

Los resultados de este trabajo entregan antecedentes para promocionar estilos de vida saludable desde épocas muy temprana que incluyan al adulto joven y controles tempranos para detección precoz de resistencia a la insulina desde la tercera década de la vida, además de acciones preventivas que fomenten una alimentación saludable y actividad física destinada a la prevención de resistencia a la insulina evitando así la evolución a prediabetes y diabetes en la población.

Bibliografía

1. Albala C, Vio F. Epidemiological transition in Latin America: the case of Chile. *Public Health*. 1995;109(6):431-42.
2. Albala C, Vio F, Kain J, Uauy R. Nutrition transition in Chile: determinants and consequences. *Public Health Nutr*. 2002;5(1A):123-8.
3. Boguszewski M, Merico V, Bergada I, Durval D, Berlgorsky A, Gonzalez P, et al. Consenso Latinoamericano: niños pequeños para edad gestacional. *Revista Chilena de Pediatría*. 2012; 83 (6): 620 - 34.
4. Hübner ME, Ramirez RF. Sobrevida, Viabilidad y pronóstico del prematuro. 2002; 130 (8): 931-8.
5. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ*. 2001;322(7292):949-53.

6. Ministerio de Salud (Minsal). Guías Perinatales. Subsecretaría de Salud Pública Programa Nacional de la Mujer [Internet]. 2014. [Actualizado 2014. Citado 15-12-2014] Disponible en:
[http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIAPERINATAL201430012014R\(1\).PDF](http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIAPERINATAL201430012014R(1).PDF)
7. WHO. World health Statistics: Department of Health Statistics and Interpretation Systems Geneva: 2012. [Actualizado: 2012. Citado 15-12-2014] Disponible en:
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44844/1/9789241564441_eng.pdf]
8. UNICEF. Global Nutritional Report. Washington: International Food Policy Research Institute, 2014. [Actualizado 2014. Citado 16-12-2014] Disponible en:
www.schoolsandhealth.org/Global%20Nutrition%20Report.pdf
9. López G. Consenso elaborado por la SOCHED sobre Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. Aspectos clínicos y Terapéuticos. Revista Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes. 2008;272 - 81. [Actualizado 2008. Citado 20-12-2014]. Disponible en: http://soched.cl/xxv_congreso/II-Consenso-Resistencia-Insulina.pdf
10. Carrasco F, Galgani J, Reyes M. Síndrome de Resistencia a la insulina. Estudio y manejo. Revista Médica Clínica Las Condes. 2013;24(5):827-37.
11. García de los Ríos A M, Durruty A. P. Diabetes Mellitus. Edición T, editor. Santiago, Chile: Mediterraneo; 2014.
12. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. N Engl J Med. 1993;329(27):1988-92.
13. Bloomgarden ZT. World congress on insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease: Part 1. Diabetes Care. 2011;34(7):e115-20.
14. Gallagher EJ, LeRoith D. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer. Diabetes Care. 2013;36 Suppl 2:S233-9.
15. de la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. BMB Rep. 2009;42(8):475-81.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985;28(7):412-9.
17. Acosta AM, Escalona M, Maiz A, Pollak F, Leighton F. Determination of the insulin resistance index by the Homeostasis Model Assessment in a population of Metropolitan Region in Chile. Rev Med Chil. 2002;130(11):1227-31.
18. Ministerio de Salud (Minsal). Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Chile 2010. [Actualizado 2010. Citado 16-12-2014] Disponible en:
<http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
19. Ministerio de Salud (Minsal). Encuesta Nacional de Salud 2003. Chile 2003. [Actualizado 2003. Citado 16-12-2014] Disponible en: <http://www.epi.minsal.cl/epi/html/invest/ENS/ENS.htm>

20. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001;60:5-20.
21. Brown LD. Endocrine regulation of fetal skeletal muscle growth: impact on future metabolic health. *J Endocrinol*. 2014;221(2):R13-29.
22. Fall CH. Fetal programming and the risk of noncommunicable disease. *Indian J Pediatr*. 2013;80 Suppl 1:S13-20.
23. Silveira VM, Horta BL. [Birth weight and metabolic syndrome in adults: meta-analysis]. *Rev Saude Publica*. 2008;42(1):10-8.
24. Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, et al. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ*. 1997;315(7104):341-7.
25. Mericq V, Ong KK, Bazaes R, Peña V, Avila A, Salazar T, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia*. 2005;48(12):2609-14.
26. Krochik AG, Chalor EA, Maceiras M, Aspnes N, Mazza CS. Presence of early risk markers of metabolic syndrome in prepubertal children with a history of intrauterine growth restriction. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108(1):10-6.
27. Hernández MI, Mericq V. Metabolic syndrome in children born small-for-gestational age. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(8):583-9.
28. Kim CS, Park JS, Park J, Nam JS, Kang ES, Ahn CW, et al. The relation between birth weight and insulin resistance in Korean adolescents. *Yonsei Med J*. 2006;47(1):85-92.
29. Manios Y, Moschonis G, Papandreou C, Siatitsa PE, Iatridi V, Lidoriki I, et al. Female sex, small size at birth and low family income increase the likelihood of insulin resistance in late childhood: the Healthy Growth Study. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(1):41-50.
30. Arends NJ, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ, Hofman PL, Cutfield WS, Hokken-Koelega AC. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(1):44-50.
31. Gupta M, Gupta R, Pareek A, Bhatia R, Kaul V. Low birth weight and insulin resistance in mid and late childhood. *Indian Pediatr*. 2007;44(3):177-84.
32. Mardones F, Arnaiz P, Pacheco P, Dominguez A, Villarroel L, Eriksson JG, et al. Associations of prenatal growth with metabolic syndrome, insulin resistance, and nutritional status in Chilean children. *Biomed Res Int*. 2014;2014:472017.
33. Ponzio C, Palomino Z, Puccini RF, Strufaldi MW, Franco MC. Does low birth weight affect the presence of cardiometabolic risk factors in overweight and obese children? *Eur J Pediatr*. 2013;172(12):1687-92.
34. Smith CM, Wright NP, Wales JK, Mackenzie C, Primhak RA, Eastell R, et al. Very low birth weight survivors have reduced peak bone mass and reduced insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(4):443-9.

35. Xiao X, Zhang ZX, Cohen HJ, Wang H, Li W, Wang T, et al. Evidence of a relationship between infant birth weight and later diabetes and impaired glucose regulation in a Chinese population. *Diabetes Care*. 2008;31(3):483-7.
36. Horáková D, Janoutová G, Janout V. Insulin resistance and birth weight. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2005;149(1):173-6.
37. Dabelea D, Pettitt DJ, Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Birth weight, type 2 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults. *Diabetes Care*. 1999;22(6):944-50.
38. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää AL, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2053-63.
39. Aoyama T, Tsushita K, Miyatake N, Numata T, Miyachi M, Tabata I, et al. Does cardiorespiratory fitness modify the association between birth weight and insulin resistance in adult life? *PLoS One*. 2013;8(9):e73967.
40. Jornayvaz FR, Selz R, Tappy L, Theintz GE. Metabolism of oral glucose in children born small for gestational age: evidence for an impaired whole body glucose oxidation. *Metabolism*. 2004;53(7):847-51.
41. Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2153-8.
42. Norris SA, Osmond C, Gigante D, Kuzawa CW, Ramakrishnan L, Lee NR, et al. Size at birth, weight gain in infancy and childhood, and adult diabetes risk in five low- or middle-income country birth cohorts. *Diabetes Care*. 2012;35(1):72-9.
43. Vaag A, Jensen CB, Poulsen P, Brøns C, Pilgaard K, Grunnet L, et al. Metabolic aspects of insulin resistance in individuals born small for gestational age. *Horm Res*. 2006;65 Suppl 3:137-43.
44. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):804-10.
45. Jeffery AN, Metcalf BS, Hosking J, Murphy MJ, Voss LD, Wilkin TJ. Little evidence for early programming of weight and insulin resistance for contemporary children: EarlyBird Diabetes Study report 19. *Pediatrics*. 2006;118(3):1118-23.
46. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4657-61.
47. Wilkin TJ, Metcalf BS, Murphy MJ, Kirkby J, Jeffery AN, Voss LD. The relative contributions of birth weight, weight change, and current weight to insulin resistance in contemporary 5-year-olds: the EarlyBird Study. *Diabetes*. 2002;51(12):3468-72.
48. Ong KK, Dunger DB. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2004;151 Suppl 3:U131-9.

49. Fall CH, Sachdev HS, Osmond C, Lakshmy R, Biswas SD, Prabhakaran D, et al. Adult metabolic syndrome and impaired glucose tolerance are associated with different patterns of BMI gain during infancy: Data from the New Delhi Birth Cohort. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2349-56.
50. Levitt NS, Lambert EV, Woods D, Seckl JR, Hales CN. Adult BMI and fat distribution but not height amplify the effect of low birthweight on insulin resistance and increased blood pressure in 20-year-old South Africans. *Diabetologia*. 2005;48(6):1118-25.
51. Sayers SM, Singh GR. Birthweight and fasting glucose and insulin levels: results from the Aboriginal Birth Cohort Study. *Med J Aust*. 2013;199(11):744.
52. Silva AA, Santos CJ, Amigo H, Barbieri MA, Bustos P, Bettiol H, et al. Birth weight, current body mass index, and insulin sensitivity and secretion in young adults in two Latin American populations. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(6):533-9.
53. 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):e290-6.
54. Simental-Mendía LE, Castañeda-Chacón A, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Birth-weight, insulin levels, and HOMA-IR in newborns at term. *BMC Pediatr*. 2012;12:94.
55. Fabricius-Bjerre S, Jensen RB, Færch K, Larsen T, Mølgaard C, Michaelsen KF, et al. Impact of birth weight and early infant weight gain on insulin resistance and associated cardiovascular risk factors in adolescence. *PLoS One*. 2011;6(6):e20595.
56. Mericq V. Prematurity and insulin sensitivity. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(2):145-9.
57. Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R, Law CM. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism?--A systematic review. *Diabet Med*. 2003;20(5):339-48.
58. Ilustre Municipalidad de Limache. Plan de Desarrollo Comunal 2011-2015 Limache 2011 [Actualizado 2011 Citado 20-10-2015] Disponible en: http://www.limache.cl/transparencia/images/docs/2011/04/Pladeco2011_2015.pdf
59. Mönckeberg F. Prevención de la Desnutrición en Chile. Experiencia vivida por un actor y expectador. *Revista Chilena de Nutrición*. 2003;30(Suplemento 1).
60. Amigo H, Bustos P, Vargas C, Iglesias P. [Secular variation of births, weight and length at birth: Local perspective]. *Rev Chil Pediatr*. 2015;86(4):257-63.
61. Okada T, Takahashi S, Nagano N, Yoshikawa K, Usukura Y, Hosono S. Early postnatal alteration of body composition in preterm and small-for-gestational-age infants: implications of catch-up fat. *Pediatr Res*. 2015;77(1-2):136-42.
62. OMS. El estado físico: Uso e interpretación de la antropometría Informe de un comité de expertos de la OMS. Ginebra: 1995.[Actualizado 1995. Citado 16-12-2014].Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42132/1/WHO_TRS_854_spa.pdf.

63. de Onis M, Onyango AW, Van den Broeck J, Chumlea WC, Martorell R. Measurement and standardization protocols for anthropometry used in the construction of a new international growth reference. *Food Nutr Bull.* 2004;25(1 Suppl):S27-36.
64. Amigo H, Bustos P, Zumelzú E, Rona RJ. Cohort profile: The Limache, Chile, birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2014;43(4):1031-9.
65. Instituto Nacional de Estadística. Estadísticas Vitales. Informe anual.2013. Chile. [Actualizado 2013. Citado 12-12-2015] Disponible en: http://www.ine.cl/canales/menu/publicaciones/calendario_de_publicaciones/pdf/completa_vitales_2013.pdf
66. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA.* 2008;300(24):2886-97.
67. Hamra GB, Kaufman JS, Vahratian A. Model Averaging for Improving Inference from Causal Diagrams. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(8):9391-407.
68. Tu YK, West R, Ellison GT, Gilthorpe MS. Why evidence for the fetal origins of adult disease might be a statistical artifact: the "reversal paradox" for the relation between birth weight and blood pressure in later life. *Am J Epidemiol.* 2005;161(1):27-32.

Anexo 1

Tabla Marco Teórico

Autor	Población	Año	Diseño	N	EG	Resultados	B (IC95%)	p
Fall (49)	New Delhi (26 - 32 años)	2008	Cohorte	1492	No considera	Sin Asociación Ajustada edad, sexo, tabaco, alcohol y actividad física	B = 0,00 (-0,05 a 0,06)	0,9
Norris(42)	Brazil, Guatemala, India, Filipinos, Sudáfrica (15 - 36 años)	2012	5 Cohortes Prospectivo	6511	SGA no modifica el efecto	Sin asociación Relación inversa al ajustar por perímetro de cintura	B = - 0,022 (-0,056 - 0,011) B = - 0,081 (-0,111 - - 0,006)	0,19 < 0,001
Aoyama(39)	Japón (20 - 64 años)	2013	Transversal	379	No considera	Inversa ajustado por sexo, edad, IMC, PA, TG, HDL, Tabaco.	B = -0,15	0,004

Autor	Población	Año	Diseño	N	EG	Resultados	OR (IC95%)	p
Boney(53)	EEUU (6-11 años)	2005	Cohorte	179	GEG y AEG en madres con y sin ant. DG. Se excluyen prematuros, PEG, pos término.	Positiva con GEG en niños obesos	OR= 4,3 (1,5 – 11,9)	0,008
Gupta (31)	India (5-16 años)	2007	Trasversal	134	Sólo RN término (38-42semanas).	Inversa – con y sin ajuste Aumento insulina en ayuno	OR= 4,86 (2,43 -9,6)	0,001
Xiao(35)	China (50-70 años)	2008	Retrospectivo	2019	Incluye EG sin exclusión prematuros y pos términos	Asociación Inversa con DM2 y Intolerancia a la Glucosa	OR= 1,748 (1,018 – 3,001)	0,043
Simental(54)	México (18-39 años)	2012	Caso Control Transversal	107	38 a 41 semanas SGA < 2,5KG, LGA > 4Kg	HOMA IR Mayor asociación con GAG Asociación no significativa con SGA	OR= 3,54 (1,03 – 12,16) OR= 1,86 (0,33 – 9,37)	0,02 0,41
Sayers(51)	Australia (17 – 19 años)	2013	Cohorte	134	BPN < 2,5kg y FGG < p10. GEG > p90. Media EG 38 semanas.	Relación Positiva con glucosa de ayuno	OR= 1,07 (1,03-1,11)	0,002
Mardones(32)	Chile (10-15 años)	2014	Cohorte retrospectivo	3290	Uso de eco < 20sem o examen post natal. Separan estudio en prematuros < o = 37 semanas.	Protector > 3kgs Sin ajuste y ajustado por % grasa; y % grasa, sexo y Tanner. Prematuros: > SM, PS, TG Sin asociación EG y RI. RI > p90	OR= 0.74 (0.59–0.92)	S
Manios (29)	Grecia (9-13 años)	2014	Transversal	2195	SGA < P10 Peso y EG del certificado de nacimiento	Asociación con PEG Ajustado por IMC y Tanner GEG protector (ajustado) HOMA> 3,16	OR= 1,48 (1,13 – 1,95) OR=1,41 (1,03 – 2,01)	0,004 0,048

Autor	Población	Año	Diseño	N	EG	Resultados	% Diferencia 95% IC	p
Dabelea (37)	Pima Indian (5 a 29 años)	1999	Cohorte	3061	No considera	Forma de "U" Ajustado por sexo, edad, peso y talla	Diferencia % 5-9 años : -5 (-9 a -1) 10-14 años: -2 (-5 a 1) 15-19 años: -4 (-8 a -1) 20-29 años: -6 (-9 a -2)	0,01 0,07 0,004 0,001

Autor	Población	Año	Diseño	N	EG	Resultados	R Pearson	p
Wilkin (47)	Ingleses (5 años)	2002	Cohorte Prospectivo	300	Inclusión término > 37 semanas	Sin asociación >RI en niñas Ajustado por peso	Niños: r= -0,11 Niñas r= -0,11	0,18 0,23
Ong (48)	Inglaterra (8 años)	2004	Cohorte EarlyBird	851	Sólo de término	Sin asociación Asociación con disminución sensibilidad a la insulina en IMC altos y "catch up"	r= 0,17	0,006
Kim(28)	Corea (12 a 15 años)	2006	Transversal	152	Excluye prematuros, < 37 semanas y ant. Familiar de DM2	Inversa Sin ajuste Ajustada por sexo, edad, altura, peso, Circunferencia de cintura, Porcentaje de grasa corporal y Tanner.	r= --0,15 r= -0,18	0,066 0,032*
Jeffery(45)	Inglaterra (5-8 años)	2006	Cohorte EarlyBird	249	De término	Sin relación Relación con peso actual	r= -0,04 (niños) r= -0,04 (niñas)	0,62 0,37

Autor	Población	Año	Diseño	N	EG	Resultados	Diferencias entre grupos	P
Veening (46)	Amsterdam (8-10 años)	2002	Caso Control	53	SGA < P10 de término	Sin diferencias de glucosa ni insulina Sensibilidad insulina (60-120min) < SGA + en "catch up"	G= 4,7 mmol/L +/- 0,5 v/ 4,6 +/- 0,4 I= 47,5 pmol/L +/- 18,2 v/v 56 +/- 25,4	0,18 0,24
Arends (30)	Amsterdam (5-12 años)	2005	Caso Control Transversal	40	SGA < 2SD v/v AEG Promedio EG: 37,8 (4)	Inversa Sensibilidad a la insulina (Curva de insulina)	15,2uU/ml (SD 6,6) v/v 39,8uU/ml (SD 23)	0,004
Krochik (26)	Argentina (5-10 años)	2010	Caso Control / Transversal	82	RCIU < p3 v/v AEG Incluye prematuros y gemelos EG: 35,9 v/v 37,9 PN: 1,6kg v/v 3,1kg	HOMA IR: Sin relación con RCIU RCIU con obesidad v/v Control con obesidad	1,19 v/v 0,9 2,06 v/v 0,9	NS 0,004
Smith(34)	Inglaterra (22 – 25 años)	2011	Caso Control/ Transversal	64	VLBW < 1,5kg EG prom: 30,4semanas Prom peso: 1,23kg	Sin Variación en HOMA –IR Disminución sensibilidad a la insulina (A los 30 min de Carga e Insulina)	1,91 (SD 2,98) v/v 2,06 (SD 1,94) 57 (SD 27,1) v/v 94,3 (SD 52,7)	>0,05 < 0,01
Ponzio(33)	Brasil (6 – 12 años)	2013	Transversal	68	De termino - BP exceso de peso - PN exceso de peso	Mayor HOMA en niños obesos con bajo peso de nacimiento	1,5 (0,2 – 3,1) v/v 2,5 (1,2 – 7,7)	0,001
Hovi(38)	Finlandia (18-27 años)	2007	Caso – Control Transversal	331	VLBW EG: 24-35 sem – promedio 29,7 Incluye gemelos y trillizos	Asociación HOMA con Muy bajo peso al nacer (<1,5kg) HOMA IR mayor en MBPN	Aumento de HOMA 18,9% (5,7 – 33,7)	0,03
Mericq (25)	Chile (3 años)	2005	Cohorte	68	SGA < p5 EG: 37 a 41 semanas	Promedio de HOMA > PEG Asociación de HOMA con ganancia de peso.	8,5 (6,5 – 11) v/v 4,9 (2,8 – 8,8)	0,007

Autor	Población	Año	Diseño	N	Resultados	P
Newsome(57)	(7 – 74 años)	2003	Revisión sistémica	48 artículos 255915	Inversa en 17 de 22 artículos	
Da Silveira(23)	M: 50,7 años (22 – 72 años)	2008	Meta análisis	11 papers 5967	Inversa para síndrome metabólico con OR= 2,53 (1,57-4,08)	0,0001