

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



**MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS AL NACER, EN EL PRIMER
AÑO Y PRESENCIA DE ALTERACIONES METABÓLICAS
QUE PREDICEN DIABETES MELLITUS II**

ISABEL PEREYRA GONZÁLEZ

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA EN SALUD PÚBLICA

Directora de Tesis: Dra. Sandra López-Arana

Codirectora de Tesis: Dra. Josiemer Mattei

2020

Santiago, Noviembre, 2020

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA

INFORME DE APROBACIÓN
TESIS DE DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Doctorado en Salud Pública presentada por la candidata

D. ISABEL PEREYRA GONZÁLEZ

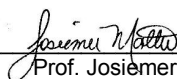
ha sido aprobada con nota 6.9 (en la escala de 1 a 7), por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de **DOCTORA EN SALUD PÚBLICA** en Examen de Defensa de Tesis rendido el día 11 de noviembre de 2020

DIRECTORA DE TESIS



Prof. Sandra López-Arana

CO-DIRECTORA DE TESIS



Prof. Josiemer Mattei

COMISIÓN INFORMANTE DE TESIS



Prof. Francisco Pérez Bravo



Prof. Pedro Crocco Ábalos



Prof. Valeria Stuardo Ávila



Prof. Francisco Mardones Santander

What is research?

No scientist is admired for failing in the attempt to solve problems that lie beyond his competence. The most he can hope for is the kindly contempt earned by the Utopian politician. If politics is the art of the possible, research is surely the art of the soluble. Both are immensely practical-minded affairs.

P B Medawar, The Art of the Soluble (1967)

AGRADECIMIENTOS

A mis hijas y a mi esposo por sobrellevar heroicamente mi ausencia los años de estudio.

A mis amigos en Chile por su poderosa compañía que me ayudó a sobrellevar el exilio.

A mis compañeras de la Universidad Católica del Uruguay por darme un espacio para poder dedicarme al Doctorado.

A mis compañeras del Departamento de Nutrición de la Universidad de Chile, por su apoyo y cariño.

A mi primer director de Tesis Dr. Hugo Amigo, por su guía y apoyo, compartiendo sus experiencias y reflexiones de toda índole.

A quien fue mi co-directora, la Dra Patricia Bustos, siempre colaborando en cada instancia con una excelente calidad humana.

A mi directora de Tesis, Dra. Sandra López-Arana y a mi co-directora Josiemer Mattei, por participar en este proceso disponiendo de su valioso tiempo y conocimiento.

Al Dr. Bernardo Horta, de la Universidad Federal de Pelotas, por su asesoría y orientación en la confección del segundo artículo de esta Tesis.

A los miembros de la Comisión de Tesis, Dr. Francisco Pérez, Dra. Valeria Stuardo, Dr. Pedro Crocco y Dr. Francisco Mardones, por acompañarme en este proceso con sus orientaciones y sugerencias que fueron moldeando y mejorando la idea inicial de tesis.

A los profesores del Programa de Doctorado que aportaron a mi crecimiento, en especial a la Dra. Paulina Pino, que en varias ocasiones me compartió sabios consejos y razonamientos.

También un especial agradecimiento a instituciones que apoyaron económicamente este Doctorado:

Este proyecto fue financiado por el Fondo de Investigación en Ciencia y Tecnología del Gobierno de Chile, FONDECYT N°1010572 y FONDECYT N°1140453.

La Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) del gobierno uruguayo que financió mis estudios de Doctorado a través de los fondos del Sistema Nacional de Becas.

ÍNDICE

LISTA DE ACRÓNIMOS	10
RESUMEN	12
1 INTRODUCCIÓN	15
2 ANTECEDENTES	18
3 MARCO TEÓRICO	20
3.1 CONSIDERACIONES GENERALES	20
3.2 DIABETES MELLITUS II	21
3.2.1 <i>Epidemiología</i>	21
3.2.2 <i>Fisiopatología de la Diabetes Mellitus II</i>	24
3.2.3 <i>Resistencia a la Insulina</i>	27
3.2.4 <i>Medición de la Resistencia a la Insulina</i>	30
3.3 TEORÍA DE LA PROGRAMACIÓN	28
3.3.1 <i>Epigenética</i>	28
3.3.2 <i>Programación metabólica de las Enfermedades Crónicas No Trasmisibles</i>	29
3.3.3 <i>Mecanismos celulares y tisulares de respuesta metabólica del feto</i>	34
3.3.4 <i>Programación perinatal de la obesidad</i>	37
3.3.5 <i>Programación perinatal de la diabetes</i>	40
3.4 TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA	45
3.4.1 <i>Transición nutricional</i>	46
3.4.2 <i>Patrones de transición nutricional</i>	47
3.4.3 <i>Situación actual de la transición nutricional a nivel global</i>	49
3.4.4 <i>Modelos de abordaje de la Diabetes Mellitus II en este contexto</i>	53
3.5 RELEVANCIA DEL PROBLEMA PARA LA SALUD PÚBLICA	56
4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	60

4.1	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	60
4.2	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	62
5	HIPÓTESIS	62
6	OBJETIVOS	63
6.1	OBJETIVO GENERAL	63
6.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	63
7	MÉTODO	64
7.1	DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	64
7.2	POBLACIÓN Y MUESTRA	65
7.3	PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	67
7.4	VARIABLES	69
7.4.1	<i>Variables independientes</i>	69
7.4.2	<i>Variable dependiente</i>	71
7.4.3	<i>Otras variables</i>	72
7.4.4	<i>Definición operacional de las variables de estudio</i>	73
7.5	POTENCIALES SESGOS DEL ESTUDIO	77
7.6	ESTRATEGIA DE ANÁLISIS:	80
7.6.1	<i>Análisis exploratorio</i>	80
7.6.2	<i>Análisis descriptivo</i>	80
7.6.3	<i>Análisis inferencial</i>	81
8	ASPECTOS ÉTICOS	82
9	RESULTADOS	83
9.1	ARTÍCULO 1	83
9.2	ARTÍCULO 2	109
9.3	ARTÍCULO 3	135
10	DISCUSIÓN	147

<u>10.1</u>	<u>BREVE RESUMEN DE LOS HALLAZGOS PRINCIPALES</u> -----	<u>147</u>
<u>10.2</u>	<u>DISCUSIÓN ACERCA DE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS</u> -----	<u>151</u>
<u>10.3</u>	<u>FORTALEZAS Y LIMITACIONES</u> -----	<u>152</u>
<u>10.4</u>	<u>CONCLUSIONES GENERALES Y RECOMENDACIONES</u> -----	<u>155</u>
<u>11</u>	<u>BIBLIOGRAFÍA</u> -----	<u>160</u>
	<u>ANEXO 1. MÉTODOS DE MEDICIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA</u> -----	<u>178</u>
	<u>ANEXO 2. MODELOS DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE PARA GENERAR LAS VARIABLES DE INCREMENTO CONDICIONAL</u> -----	<u>181</u>
	<u>ANEXO 3. APROBACIÓN COMITÉ ÉTICA</u> -----	<u>182</u>
	<u>ANEXO 4. EVALUACIÓN PRIMER ENTREGA ARTÍCULO EN REVISTA CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA</u> --	<u>184</u>
	<u>184</u>	
	<u>ANEXO 5: CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL MÍNIMO PARA COMPARAR MACROSÓMICOS Y NO MACROSÓMICOS</u> -----	<u>185</u>

LISTA DE ACRÓNIMOS

AHA/NHLBI: American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute

BPN: Bajo Peso al Nacer

CIGMA: Modelo de Evaluación de la Infusión Continua de Glucosa

DE: Desviación estándar

DG: Diabetes Gestacional

DMI: Diabetes Mellitus I

DMII: Diabetes Mellitus II

DNA: Ácido desoxiribo nucleico

ECNT: Enfermedades Crónicas No Transmisibles

ECV: Enfermedad Cardiovascular

EHE: Enfermedad hipertensiva del embarazo

ENS: Encuesta Nacional de Salud

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

HOMA-IR: Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina

HTA: Hipertensión arterial

IA: Incidencia Acumulada

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IC: Intervalo de Confianza

IDF: International Diabetes Federation

IMC: Índice de Masa Corporal

INE: Instituto Nacional de Estadísticas

LAZ: Puntaje z de longitud para la edad

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

OMS: Organización Mundial de la Salud

PC: Perímetro Cintura

PEG: Pequeño para la edad gestacional

QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

RCIU: Restricción de crecimiento intrauterino

RI: Resistencia a la insulina

SM: Síndrome Metabólico

SPISE: Single Point Insulin Sensitivity Estimator

STATA: Stata Corporation, College Station, Texas

TG: Triglicéridos

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad

WAZ: Puntaje z de peso para la edad

WLZ: Puntaje z de peso para la longitud

RESUMEN

Introducción:

La DMII presenta prevalencia creciente y no muestra señales de reducción. En los últimos 25 años, han aparecido investigaciones que han cuestionado la determinación de la diabetes desde los factores de riesgo conocidos que ocurren en la vida adulta, asociados a estilos de vida y que han sido los más estudiados. Actualmente, el foco está puesto hacia los factores de las etapas tempranas de la vida.

Objetivo:

Analizar la asociación entre medidas antropométricas al nacimiento y en el primer año sobre la presencia de alteraciones metabólicas que predicen DMII en el adulto joven y comparar estos efectos aislados y combinados en dos cohortes de nacimiento.

Método:

Estudio de dos cohortes no concurrentes cerradas. El marco muestral estuvo constituido por hijos e hijas de mujeres residentes en los municipios de Limache y Olmué (Chile). Se evaluaron los datos de dos cohortes de personas nacidas en 1974-1978 (cohorte 1) y 1988-1992 (cohorte 2). La muestra fue probabilística, con selección al azar de la lista de nacidos vivos. Se realizaron análisis descriptivos de las variables de estudio. Se examinaron mediante análisis bivariado asociaciones entre medidas antropométricas al nacer, en el primer año de vida y alteraciones metabólicas que predicen DMII. Se analizó mediante modelos multivariados, controlando posibles efectos de confusión e interacción.

Resultados:

Se encontró que a menor peso de nacimiento existía mayor probabilidad de alteraciones metabólicas (odds ratio [OR]: 0,76 (95% intervalo de confianza [IC]: 0,61-0,94) para RI, y OR: 0,72 (95% IC: 0,60-0,89) para RI más disglucemia (prediabetes y diabetes). Al analizar el peso al nacimiento y prevalencia de RI más disglucemia según sexo, se

encontró que para los hombres el OR fue 0,72 (95% IC: 0,51-0,99) y para mujeres 0,77 (95% IC: 0,60-1,01). Al segmentar por cohorte de nacimiento, la cohorte que nació recientemente presentó asociación negativa del peso al nacer con RI (OR: 0,73 (95% CI: 0,56-0,99) y RI más disglucemia en la adultez (OR: 0,72 (95% CI: 0,54-0,96), mientras estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas en la cohorte 1. Además, en la cohorte 2 se observó que quienes habían pesado al nacimiento menos de 3kg tenían más probabilidades de presentar RI o disglucemia (OR: 1,40, IC 95%: 1,01-1,95), en comparación con adultos jóvenes que nacieron con más de 3 kg.

En relación al estado nutricional al año se observó que aquellos individuos que estaban con emaciación o en riesgo de emaciación a los 12 meses, eran propensos a tener una glicemia más alta en la adultez (β :2,67, IC 95%:0,19-5,14). A su vez, los individuos con sobrepeso y obesidad a los 12 meses, de acuerdo al indicador peso para la longitud, presentaban los valores más bajos de glicemia (β :-2,39, IC 95%:-4,32--0,36), independiente del peso al nacer y otras covariables como sexo, nivel socio-económico, cohorte de nacimiento y edad gestacional.

El aumento de peso condicional en el primer año se asoció negativamente con glicemia en la edad adulta (β : -0,65, IC 95%: -1,23--0,08). Y esta asociación se debió principalmente al aumento de peso en los primeros meses de vida. También se observaron asociaciones negativas para el aumento de peso condicional en los primeros 6 meses de vida y 12 meses de vida con SPISE. El crecimiento lineal condicional de 0 a 6 meses se relacionó negativamente con SPISE.

Conclusiones:

Existen diferencias en cuanto a la presencia de alteraciones metabólicas que predicen diabetes en el adulto joven en relación con la nutrición intrauterina y en el primer año de

vida postnatal. Estas alteraciones son mayores cuando impera el déficit nutricional tanto en la vida intrauterina como en los primeros meses de vida postnatal.

Los hallazgos refuerzan la importancia de dar alta prioridad a la prevención de la desnutrición fetal para limitar el aumento de diabetes.

La evidencia generada en esta Tesis pretende contribuir al desarrollo de capacidades en temáticas que permitirán instalar el enfoque de prevención temprana de las ECNT en la cultura del sector salud y rediseñar los programas de Salud de los/as Niños/as y Salud de la Mujer (Salud Sexual y Reproductiva) de Chile.

1 INTRODUCCIÓN

La DMII es una de las ECNT de mayor prevalencia, que viene en aumento en todo el mundo y no muestra señales de reducción al mediano plazo (1). En el documento de la OMS “*Global Report on Diabetes*”, del año 2016, se publicó que la diabetes afecta a 422 millones de adultos (2). Para 2040 se pronostica que habrá 642 millones, con una prevalencia global de 10,1% (3). La misma OMS estima que en el mundo, la glucosa en sangre alta es el tercer factor de riesgo principal para la mortalidad prematura (4). La diabetes requiere gran oferta de cuidados médicos, incluidos estudios de diagnóstico costosos y tratamientos prolongados. A su vez, genera gastos sociales y económicos porque disminuyen años de vida productivos y provoca muertes prematuras. Además, se ha determinado que afecta a las personas a través de todos los grupos de ingresos: alto, medio y bajo (2).

Es conocido que las ECNT se manifiestan en el adulto y están relacionadas al estilo de vida (5-7). También que la obesidad está en aumento y además de ser una enfermedad en sí, es uno de los principales factores de riesgo de otras ECNT. Desde 1980 a la fecha, los índices de obesidad han ido en aumento alrededor del mundo. En 2014, más de 1900 millones de adultos (39% de las personas de 18 o más años) tenían sobrepeso, de los cuales más de 600 millones (13%) eran obesos y 41 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso o eran obesos (8). La mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad, se cobran más vidas de personas que el retraso de crecimiento y el bajo peso.

Estudios epidemiológicos han identificado numerosos factores envueltos en la etiopatogénesis de ECNT. Los factores asociados a los comportamientos modificables son el consumo de tabaco, la inactividad física, la alimentación poco saludable y el uso

nocivo del alcohol. El tabaco representa más de 7,2 millones de muertes cada año (incluidos los efectos de la exposición pasiva al humo de tabaco) y se prevé que aumente notablemente en los próximos años. Se han atribuido 4,1 millones de muertes anuales al consumo excesivo de sodio. Más de la mitad de los 3,3 millones de muertes anuales atribuibles al consumo de alcohol se deben a enfermedades no transmisibles, incluido el cáncer. 1,6 millones de muertes anuales pueden atribuirse a una actividad física insuficiente. También se han identificado factores de riesgo metabólico: presión arterial elevada, sobrepeso u obesidad, hiperglicemia e hiperlipidemia (9,10).

Si bien se ha demostrado la importancia de los factores de riesgo asociados a estilos de vida en el desarrollo de estas enfermedades, estos no han sido capaces de explicar más del 50% de la variación entre individuos. En los últimos 25 años, han aparecido investigaciones que han mostrado que esta no es la única explicación posible (11,12). Actualmente, el foco está puesto hacia los factores de las etapas tempranas de la vida, además de aquellos que ocurren en la vida adulta y que han sido los más estudiados, como ingesta calórica, consumo de grasas, sedentarismo, tabaco, etc (11-14).

Según la relevancia que el problema de la DMII presenta tanto para los propios individuos que la padecen como para su entorno cercano y la sociedad en su conjunto existe necesidad creciente de mayor conocimiento sobre el fenómeno. La creciente prevalencia de DMII y sus consecuencias perjudiciales para la salud justifican la búsqueda de factores causales para abordar la prevención desde etapas tempranas de la vida. A pesar del conocimiento acumulado, estudios predictivos que utilicen modelos multifactoriales no han sido capaces de explicar totalmente el significado del peso del nacimiento y crecimiento en el primer año de vida, junto a factores de riesgo de etapas posteriores. En este paradigma es esencial estudiar relación entre vulnerabilidad al

nacimiento y también factores de riesgo que aparecen en otras etapas de la vida, ya sea que estos actúen en forma aditiva o interactúen en la etiopatogenia de la DMII.

A la luz de la evidencia, es importante evaluar el peso del nacimiento como reflejo del crecimiento intrauterino y las medidas antropométricas durante el primer año, teniendo en cuenta la fuerte correlación entre las mediciones repetidas a lo largo del tiempo. Esta Tesis tuvo como objetivo analizar la asociación entre medidas antropométricas al nacimiento y en el primer año sobre la presencia de alteraciones metabólicas que predicen DMII en el adulto joven y comparar estos efectos aislados y combinados en dos cohortes de nacimiento.

Este estudio utilizó datos de la cohorte de hijos e hijas de mujeres residentes en los municipios de Limache y Olmué (Chile). Se evaluaron los datos de dos cohortes de personas nacidas en 1974-1978 (cohorte 1) y 1988-1992 (cohorte 2). El estudio fue realizado por el Departamento de Nutrición de la Universidad de Chile, dirigido por el Dr. Hugo Amigo Cartagena, con el financiamiento de Wellcome Trust y el Fondo Nacional de Investigación de Chile (FONDECYT). El Dr. Hugo Amigo fue además el primer Director de la presente Tesis. Debido al fallecimiento del Dr. Amigo se nombraron como Directora y Codirectora de Tesis a las Dras. Sandra López-Arana y Josiemer Mattei.

2 ANTECEDENTES

En 1977, Forsdahl planteó una correlación geográfica en Noruega entre mortalidad por enfermedad coronaria entre 1964-67 y tasa de mortalidad infantil (13). Estudios en Gran Bretaña, del grupo de investigación encabezado por David Barker, basándose en resultados de Forsdahl, se enfocaron en las condiciones en la etapa más temprana de la vida que podrían aumentar el riesgo de enfermedad a largo plazo. El foco de las investigaciones de Barker se centró en principio en exposiciones en el ambiente prenatal. De estas observaciones iniciales, se desarrolló la hipótesis del origen fetal, que relaciona la desnutrición intrauterina con otras enfermedades a largo plazo (7,14).

Después de una década de concentración casi exclusiva en el efecto independiente del período prenatal, varios investigadores, han desarrollado un marco teórico alternativo que se ha denominado experiencias tempranas en el ciclo de vida (“*the life course approach*”) de ECNT (15,16). Se ha estado trabajando en experiencias que actúan a lo largo de vida, integradas a programación en la infancia. Esta teoría sugiere que una acumulación de eventos aumenta la vulnerabilidad a las ECNT en la vida adulta.

La teoría que las experiencias que ocurren en las etapas tempranas de la vida extrauterina actúan complementando lo que ocurre en la etapa postnatal, este nuevo paradigma, llevó al mismo David Barker a modificar el enfoque de la sociedad científica que había creado en el año 2001, exclusivamente prenatal, para señalar que los efectos de la vida temprana se inician en el embrión y se continúan durante la niñez (16). Este cambio significó también que se modificara en el año 2003 el nombre de la sociedad recién creada, desde *Fetal Origins of Adult Diseases (FOAD)* a *Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)* (17).

La investigación en torno a la patogénesis de varias ENCT, debe incluir la perspectiva de ciclo de vida, y el crecimiento prenatal y en la niñez debe tenerse en cuenta. Sin embargo, en el caso de la DMII, tradicionalmente los estudios se han realizado en adultos mayores y los hallazgos se basan en datos de prevalencia que no tienen en cuenta el momento de aparición de la diabetes (17).

Los determinantes tempranos de la salud pueden ser un posible mecanismo que contribuya al riesgo de enfermedades no transmisibles. En concreto, la mala alimentación en los primeros años de vida resulta en un alto riesgo de enfermedades crónicas asociadas a una alteración de la composición corporal (13). Nacer PEG, se asoció inversamente con la masa magra en la edad adulta; las posibles explicaciones están relacionadas con la restricción preferencial del crecimiento del músculo esquelético que ocurre durante la restricción del crecimiento (13). Parece claro que la desnutrición en períodos críticos tiene un impacto en el desarrollo de las células β del páncreas, lo que conduciría al fallo de las células β y al desarrollo de DMII (18).

Sumado a eso, queda por determinar cómo operan las asociaciones entre el peso al nacer y el riesgo de DMII durante varios períodos de transición nutricional y epidemiológica, cuando los cambios en el sistema agrícola y el comercio minorista de alimentos de los sistemas alimentarios tradicionales a los modernos ocurren concomitantes con aumentos en la prevalencia de enfermedades crónicas. En particular, Chile ha tenido fases únicas de transición epidemiológica y nutricional. En la década de 1970 hubo una alta prevalencia de desnutrición infantil que fue erradicada a fines de la década de 1980. Actualmente, al igual que los países desarrollados y muchos países en desarrollo, Chile se encuentra en la postransición y el estado nutricional de la población se caracteriza por una alta prevalencia de obesidad en todos los grupos de edad, DMII y enfermedades cardiovasculares, particularmente para personas de bajo nivel

socioeconómico. En las últimas tres décadas, Chile experimentó una rápida transición nutricional, con patrones alimentarios y de estilos de vida occidentales (19).

3 MARCO TEÓRICO

3.1 CONSIDERACIONES GENERALES

La mayoría de los países hoy cargan con una amplia población de adultos con enfermedades crónicas que requieren gran cantidad de atención médica, incluyendo pruebas de diagnóstico, controles costosos y tratamientos prolongados. Las ECV y metabólicas actualmente representan la mayor pérdida de años de vida saludable, sin dejar de mencionar la carga económica, que se espera siga creciendo debido a las tasas de esperanza de vida (20).

La diabetes es una de las principales causas de muerte y discapacidad, además de significar un riesgo para padecer otras ECNT, como enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica. El daño que esta enfermedad ocasiona es enorme debido a su rápido crecimiento, el efecto devastador que puede ocasionar en diversos órganos y los costos directos e indirectos que genera. El número total de personas con diabetes se proyecta que aumente desde 171 millones que se estimó en 2000, a 366 millones en 2030. Dos tercios corresponden a países en vías de desarrollo de África, Asia y Latinoamérica. Los cambios demográficos que influirían sobre este crecimiento son en primer lugar el aumento de la proporción de personas mayores a 65 años y la duplicación de la población urbana, en segundo término. La prevalencia de diabetes es mayor en hombres que en

mujeres, pero hay más mujeres con diabetes que hombres. El diagnóstico de DMII en los niños y adolescentes es un hecho cada vez más frecuente, lo que seguramente aumentará aún más la carga de las complicaciones crónicas de la diabetes a nivel global (20).

Diversas teorías han proporcionado explicaciones posibles para el desarrollo de DMII, identificando numerosos factores, algunos de ellos modificables; incluyendo obesidad, hábitos alimentarios no saludables y sedentarismo. Debido a que estos factores no logran explicar satisfactoriamente la aparición de DMII, recientemente el enfoque ha cambiado hacia el estudio de factores tempranos. Estos últimos son escasamente modificables a corto plazo, pero la mirada de la Salud pública debe ser identificarlos y establecer políticas a largo plazo para modificar estos factores, en las presentes generaciones o en las próximas, si hablamos de eventos no reversibles.

3.2 DIABETES MELLITUS II

3.2.1 Epidemiología

La prevalencia de DMII está aumentando en todos los grupos de edad. Globalmente se manejan diferentes cifras, aunque la mayoría de los estudios coinciden que la enfermedad afecta entre el 6 y el 10% de la población mundial. A nivel de los países, esta cifra varía en relación a la prevalencia de obesidad (21).

La OMS estimó que la diabetes afecta a más de 347 millones de personas alrededor del mundo, 90% de los cuales son diabéticos tipo II (2). Se espera que esta enfermedad siga creciendo y para 2040 se pronostica que habrá 642 millones, con una prevalencia global de 10,1% (3).

Shaw y su equipo estimó mediante un estudio de los 80 países de mayor población, la prevalencia mundial de DMII en el mundo, entre los adultos, la misma fue de 285

millones (6,4%) en 2010, y predijeron que esa cifra aumentará a 439 millones (7,7%) al 2030 (22). No podemos obviar que esta proyección está ligada al cambio en la estructura de la población. Hoy en día somos testigos de una disminución marcada en la fertilidad y aumento de la esperanza de vida. En países de bajos ingresos, la caída brusca en la fertilidad ha resultado en una alta proporción de las personas mayores de 65 años y más, incluso en algunos casos esta proporción supera a la de los países ricos (23). Es así que se proyecta el aumento de la prevalencia de DMII mayor en países de bajos ingresos que en países desarrollados (69% versus 20%). En países en desarrollo, las personas entre 40 a 60 años estarían más afectadas que las mayores a 60 años de los países desarrollados (22).

Hasta 1990, la DMII era rara en jóvenes y embarazadas, pero eso ha cambiado en estos años (1). Continúa siendo así en algunos países, por ejemplo en Alemania, donde la prevalencia es 2,3 por 100.000 personas entre 0 y 20 años. Sin embargo, en algunos grupos étnicos de Estados Unidos, como los afroamericanos, la incidencia de DMII en personas jóvenes se ha vuelto mayor que la de DMI (24). Con el aumento de la obesidad y el hábito sedentario, la prevalencia de diabetes entre las mujeres en edad reproductiva está aumentando a nivel global. El número de mujeres embarazadas con diabetes pregestacional es más frecuente en los últimos años; sin embargo, existe aún escaso conocimiento en cuanto a la prevalencia y el resultado de estos embarazos (25).

Dentro de lo demostrado se conoce que la hiperglicemia al momento de la concepción aumenta el riesgo de malformaciones fetales. En un meta-análisis que incluyó a 1977 mujeres con diabetes pregestacional (DMI y DMII), de Finlandia y EEUU, la tasa de malformaciones congénitas fue de 5,9%; de estas, 36,8% fueron cardíacas, 20,8% neurológicas, 13,6% urogenitales, 12,8% músculo-esqueléticas, 8,8% digestivas, 1,6% oro-faciales y 5,6% de otros sistemas; varios casos con más de una malformación. El

mismo estudio demostró que existe una correlación altamente significativa entre el riesgo absoluto de malformaciones congénitas y el nivel de HbA1c periconcepcional. Es decir, mientras peor ha sido el control glicémico pre y peri-concepcional, más alta será la tasa de malformaciones congénitas; niveles de HbA1c >10% se asocian a una tasa de 50% de malformaciones congénitas. Por el contrario, con niveles de HbA1c bajo 7,0%, esta tasa tiende a cero (26). En etapas avanzadas del embarazo aumenta el riesgo de macrosomía (mayor crecimiento fetal a expensas de tejidos sensibles a insulina como el tejido adiposo). También, aumentan las complicaciones del recién nacido al momento del parto, como hipoglicemia neonatal, distocia de hombros, entre otras (27). Estas consecuencias en la siguiente generación son indicios de que a medida que aumente la prevalencia de diabetes en embarazadas, mayores serán también los efectos negativos en las siguientes generaciones.

Por otra parte, el mal control metabólico durante el embarazo, se asocia a una mayor tasa de complicaciones para la propia madre. Se describe una mayor incidencia de HTA crónica en embarazadas con DMII y EHE y pre-eclampsia en las mujeres con DMI. La presencia de proteinuria al inicio del embarazo se asocia a un incremento del riesgo de desarrollar hipertensión; también se ha descrito el deterioro permanente de la función renal en mujeres con creatinina sérica elevada durante el embarazo. Adicionalmente, el mal control metabólico de la diabetes durante el embarazo, se asocia a un mayor riesgo de progresión de retinopatía diabética (27). En mujeres diabéticas con sobrepeso u obesidad, las complicaciones más frecuentes son una mayor tasa de cesárea, infección/dehiscencia de la herida, sangrado excesivo, tromboflebitis venosa profunda y endometritis postparto al compararlas con mujeres de peso normal (28).

En Chile, los resultados de la ENS 2016-2017, determinaron que el 12,3% de las personas mayores de 15 años presentaban sospecha de Diabetes Mellitus. El aumento ha

sido sostenido; en 2003 era 4,2% de la población nacional y en 2009-10 era 9,0%. La prevalencia es mayor en mujeres (14,0%) respecto a los hombres (10,6%) (29).

Datos procedentes de la ENS 2003, indican que la prevalencia del auto reporte de diabetes en el embarazo en mujeres entre 25-44 años fue de 1,2%. No existe un dato actualizado, ya que este antecedente no fue incluido en la ENS 2009-10 ni en los datos publicados en la ENS 2016-2017. Sin embargo, se cuenta con la información de los egresos hospitalarios por Embarazo, Parto y Puerperio. Por ejemplo, en el año 2010, 1,3% de las mujeres que egresaron de los servicios de internación tenían el antecedente de diabetes, lo que es una aproximación a la magnitud del problema, considerando que en Chile la atención institucional alcanza 99,8% de los partos. De este total, 68,8% fueron clasificados como DG. La calidad de los registros no permite diferenciar las mujeres con DMI y DMII dentro del grupo que no eran diabéticas gestacionales (27).

3.2.2 Fisiopatología de la Diabetes Mellitus II

La DMII es un desorden metabólico que se manifiesta por disrupción de la homeostasis metabólica. Se caracteriza por hiperglicemia y metabolismo lipídico alterado. La DMII se desarrolla porque existe una respuesta inadecuada de las células β del páncreas frente al exceso de energía proveniente de los macronutrientes (1). La alteración de la respuesta está determinada por la glucotoxicidad y lipotoxicidad. Es causada porque las células β del páncreas son incapaces de secretar adecuada cantidad de insulina en respuesta a los variados grados de sobrealimentación e inactividad y sus consecuencias en sobrepeso, obesidad y RI (30). Resulta en descompensaciones metabólicas como el llamado derrame de nutrientes (“*nutrient spillover*”), especialmente

de los lípidos y estrés metabólico (1). Este último es especialmente nocivo y provoca daños en múltiples órganos (31).

En la historia natural de la enfermedad podemos considerar tres etapas evolutivas: hiperinsulinismo compensador, prediabetes y diabetes instaurada. En la primera, la resistencia a la insulina está presente, pero la masa de células β conserva la capacidad de sintetizar insulina en cantidades adecuadas para las necesidades metabólicas. Comienza con un retardo de secreción de insulina, cambios en el ritmo secretorio pulsatorio y aumento en plasma de la proinsulina. Este cuadro va conduciendo a la RI que constituye una adaptación de tejidos metabólicamente activos e insulino dependientes para que sean resistentes a la insulina en favor de privilegiar el flujo de glucosa al cerebro, quien no depende de insulina para incorporar glucosa. No existen trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono. Las glicemias en ayunas y postprandiales son normales y únicamente los test funcionales (clamp euglicémico-hiperinsulinémico, clamp hiperglicémico, modelo mínimo de muestras frecuentes, sobrecarga oral de glucosa) pueden poner en evidencia la afectación funcional (32). Finalmente, ocurre una pérdida progresiva de la masa funcional de células β (1).

La segunda fase es prediabetes. La capacidad funcional del páncreas es limitada para las necesidades metabólicas de insulina y comienzan a producirse alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, pero sin manifestaciones clínicas. Clínicamente, se manifiesta por valores de glicemia basal entre 100 mg/dl y 126 mg/dl; pueden aparecer hiperglicemias postprandiales y en el test de tolerancia oral a la glucosa los valores de glicemia a los 120 minutos están comprendidos entre 140 mg/dl y 200 mg/dl (33).

En la tercera, la producción pancreática de insulina es notoriamente deficiente para las necesidades metabólicas, pero suficiente para evitar el shock metabólico que la carencia total de insulina produce: cetoacidosis, deshidratación y coma, tal como ocurre

en la DMI. En esta fase, existen trastornos manifiestos del metabolismo de los hidratos de carbono, los valores de glicemia basal o en cualquier momento del día son superiores a 126 mg/dl y en el tiempo de 120 minutos del test de sobrecarga oral de glucosa son superiores a 200 mg/dl. Las manifestaciones clínicas generalmente no son evidentes y el trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono se descubre en una revisión o en el curso de alguna enfermedad intercurrente. La hiperglicemia oculta puede haber durado mucho tiempo, tanto que incluso en el momento del diagnóstico pueden objetivarse lesiones de micro e incluso macroangiopatía (34).

La duración de cada una de estas fases es desconocida y puede ser diferente para cada persona. Incluso pueden existir personas en las que la masa de células β sea insuficiente desde el principio y no pasen por la primera fase. Pero es evidente que ciertos mecanismos como obesidad y sedentarismo, contribuyen a acelerarlas y a acortar su duración. Durante la infancia y adolescencia es posible que sólo la primera y segunda fase sean alcanzadas, aunque ya comienzan a diagnosticarse casos de DMII, sobre todo en las poblaciones de riesgo por tener antecedentes familiares de DMII, de RCIU, de diabetes en la gestación, o de hiperandrogenismo (35).

Está claro que la obesidad y más particularmente la acumulación de grasa en la parte central del cuerpo, es un parámetro clave en el desarrollo de DMII (36,37). Existe una amplia literatura que ha demostrado relaciones directas y significativas entre obesidad y DMII y estudios con animales han podido explicar la fisiopatología de esta relación. Los trabajos sobre obesidad abdominal son más recientes, pero parecen más precisos en explicar el papel de la composición corporal. Además, se ha demostrado que el tejido adiposo visceral presenta una fuerte asociación con alteraciones metabólicas, mientras la obesidad en sí parece tener un rol más modesto en la génesis de estas alteraciones (38,39).

Hasta hace un tiempo el incremento de la DMII se consideraba ligado casi exclusivamente a cambios hacia el estilo de vida occidental (alimentación en base a dietas altas en energía, sumadas al sedentarismo) y el aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad. La evidencia emergente hoy en día nos está indicando que gran parte de la susceptibilidad a la DMII es adquirida temprano en la vida, probablemente debida a la programación metabólica fetal o neonatal por la vía del fenómeno epigenético (1).

3.2.3 Resistencia a la Insulina

En el siglo XX, década del 30, Himsworth y colaboradores habían descrito a pacientes diabéticos resistentes a la insulina basado en las dosis requeridas. En 1968, Yalow y Berson (quienes describieron la metodología de medición de la insulina), demostraron que las concentraciones de insulina fueron mayores en pacientes con DMII (40). Esta fue la primera descripción de RI basada en mediciones en plasma de la hormona. Hoy sabemos que si bien las concentraciones de insulina pueden ser mayores en diabéticos que en sujetos normales, la hiperglicemia coexistente indica que son insuficientes. Por lo general las concentraciones elevadas de insulina plasmática preceden a la DMII o al estado de prediabetes. Y sabemos que la RI es la base sobre la cual se desarrolla la diabetes.

El efecto biológico de la insulina puede evaluarse por una variedad de procesos, por ejemplo, remoción de glucosa en la periferia, la supresión de la salida de glucosa hepática o acción de la lipasa pancreática (40). La glucosa es un sustrato importante de energía para la mayor parte de los organismos vivos. Una baja concentración de glucosa en sangre puede traer como consecuencia la muerte y una elevación prolongada de sus concentraciones sanguíneas puede resultar en un incremento en la morbilidad y

mortalidad cardiovascular. Por lo tanto, en términos generales, las concentraciones de glucosa en el organismo deben mantenerse dentro de límites estrechos. Esto se logra mediante una regulación del consumo y de la producción. Durante el ayuno, la mayor parte de la glucosa sanguínea proviene del hígado y es utilizada por el cerebro en forma independiente de la insulina. Después de una comida, el rápido incremento en la concentración de glucosa sanguínea estimula la secreción de insulina, lo cual a los pocos minutos resulta en un incremento en el transportador de glucosa para su metabolismo y almacenamiento en el músculo y en los adipocitos. En forma adicional, la insulina inhibe la secreción de glucógeno y disminuye la concentración sérica de ácidos grasos libres, que contribuyen a una disminución brusca de la producción hepática de glucosa (41).

La DMII es el resultado de la secreción inadecuada de insulina de las células β pancreáticas, agravada por la RI en tejidos periféricos. La RI existe cuando una concentración normal de insulina produce una respuesta inferior a la normal (40). Se define como la respuesta tisular disminuida a acciones celulares mediada por la insulina (42).

La RI fuerza a las células β a producir más insulina, es en esencia un mecanismo protector de sobrevivencia a condiciones de ayuno. En principio es un mecanismo contra la toxicidad generada por un exceso de nutrientes en algunos tejidos, por ejemplo el músculo cardíaco (1). El problema es cuando a ese sistema de protección lo sacamos de su ambiente y lo colocamos en el actual, con un desbalance entre gasto y consumo calórico (43).

El término RI sería lo inverso de la sensibilidad a la insulina. Algunos autores han utilizado el término “*sensibilidad a la insulina*”, porque el término “*sensibilidad normal*” es más explicativo que RI normal (40). La sensibilidad a la insulina es un continuo de

niveles muy bajos en individuos con resistencia a la insulina alta a niveles muy altos en los individuos sin resistencia a la insulina.

La RI es ampliamente considerada como un componente importante de la DMII y es la alteración metabólica más común relacionada con la obesidad (42). Puede ocurrir como un fenómeno primario, secundario a otros trastornos, o puede surgir como resultado de defectos específicos tales como las mutaciones del receptor de insulina (40).

La RI ha sido reconocida durante décadas como una característica cardinal en el desarrollo de la DMII y se ha asociado con SM, HTA y ECV (42). La obesidad es la causa fisiopatológica más prevalente de resistencia a la insulina (44). La sensibilidad a la insulina está inversamente asociada al IMC y el porcentaje de grasa. Las personas obesas tienen menor sensibilidad a la insulina que sus pares de peso normal y mayor secreción aguda de insulina (45).

Las consecuencias adversas de la RI están mediadas por una hiperinsulinemia compensatoria (45). La asociación de la RI con obesidad es evidente, aunque no todas las personas obesas la presentan y también aparece en personas sin obesidad, tanto adultos como niños (46). Estudios en gemelos, durante la vida adulta, muestran que aproximadamente la mitad de la variabilidad de la sensibilidad a la insulina y secreción de la misma puede atribuirse a factores genéticos. Niños sanos con antecedentes familiares de DMII resultan ser más resistentes a la insulina, con un balance desajustado entre sensibilidad y secreción (47). La resistencia puede también ocurrir durante determinadas condiciones fisiológicas como embarazo y pubertad (46).

3.2.4 Medición de la Resistencia a la Insulina

La capacidad para medir la RI es importante para entender la etiopatología de la DMII, para pronosticar el desarrollo de la patología y para evaluar los efectos de las intervenciones (41,50). Hay una serie de pruebas establecidas para medir la RI, la elección del método depende del tamaño y tipo de estudio a realizarse. Estimaciones cuantitativas de RI pueden obtenerse usando diferentes modelos de evaluación, clamps o pruebas de sensibilidad de infusión de insulina (40).

Hay considerable variación en la complejidad de los diferentes métodos y en la forma de obtención de los resultados (48). Algunos realizan mediciones basales y otros a partir de estimulación artificial. Unos se basan en una sola medición y otros en series de mediciones. La mayoría utiliza insulina y glucosa, pero también se han diseñado test que estiman la RI a partir de lípidos e IMC. A continuación se presenta una breve reseña de cada prueba y sus características.

La RI puede ser reconocida en la práctica clínica por la observación de la cuantificación de la insulina necesaria para mantener una glicemia normal (40). Las dosis superiores a 1,5 U/kg/día se asocian fuertemente con RI. Con dosis mayores a 2 U/kg /día se debería plantear la posibilidad de patología coexistente (40). La concentración de insulina en el plasma puede interpretarse a la luz de la concentración de glucosa, ya que existe una amplia gama de concentraciones de insulina en personas con niveles de glucosa normal y con diabetes. Puesto que la secreción de insulina es pulsátil, la muestra óptima debe ser la media de tres resultados en intervalos de 5 min (muestras de 0, 5 y 10 minutos), aunque en la práctica tanto clínica como en estudios poblacionales es difícil de lograr.

La medición de insulina plasmática en ayunas estaría estimando, en la medida que se encuentra elevada, la RI. Sin embargo, la variabilidad individual puede ser alta debido

a la secreción pulsátil de insulina y la influencia del estrés o el ejercicio (49). En algunos estudios se ha cuestionado su utilización debido a que presenta un coeficiente de variación intrasujetos elevado, de 13,4% (IC: 8,8–21,9) (50). También existe una marcada variación entre laboratorios en la medición de la insulina (40). A los efectos de un estudio poblacional es pertinente realizar los análisis de la insulina en el mismo laboratorio para todos los sujetos.

La medición de proinsulina ha sido utilizada en ensayos policlonales, pero esta capta solamente cerca del 10% de la insulina libre. Por lo tanto, si bien es conveniente utilizar ensayos específicos siempre que sea posible, las concentraciones de proinsulina nos pueden mostrar una aproximación a la RI, por lo que es relativa y no absoluta (40).

El clamp euglicémico o también llamado euglicémico-hiperinsulinémico es considerado como el “*gold standard*” para medir la RI bajo una amplia variedad de circunstancias. Esta técnica consiste en mantener el nivel de glicemia estable (clampeado) con una dosis fija de insulina y al mismo tiempo se va ingresando una infusión de glucosa al torrente sanguíneo. Una vez que se ha llegado a un estado constante, el grado de RI es inversamente proporcional a la cantidad de glucosa necesaria para mantener la concentración de esta constante en sangre (40). Personas con menor grado de RI (sensibles a insulina) requerirán una mayor tasa de infusión de glucosa para mantener la euglicemia.

El clamp euglicémico tiene buena reproducibilidad intrasujeto, pero entre sujetos el coeficiente de variación es del 21% en voluntarios normales, aumentando a 46% en sujetos con DMII (40). A pesar de que es considerado el mejor método, no es práctico para estudios poblacionales ni para la clínica debido a que implica mucho tiempo, costo y operación. A su vez, los problemas de las técnicas de clampeo incluyen su limitada capacidad para reproducir las situaciones naturales, los niveles plasmáticos supra

fisiológicos de insulina alcanzados, la dificultad de los estudios repetidos y el relativamente alto coeficiente de variación de los resultados medidos. Estas limitaciones han incentivado el desarrollo de otros métodos para evaluar la RI fundamentalmente basados en estimaciones de la glicemia e insulinemia en ayuno o en respuesta a una dosis oral estándar de glucosa (51).

CIGMA es un modelo matemático que evalúa las respuestas de glucosa e insulina a la infusión de una dosis baja de glucosa. La glucosa es infundida a una velocidad constante (5 mg/kg de peso corporal ideal) de 60 minutos y se toman muestras de glucosa e insulina (o péptido C) a los 50, 55 y 60 minutos. CIGMA correlaciona bien con el clamp euglucémico (40). A pesar de eso no es un método práctico para estudios poblacionales ni para la clínica, por las mismas razones que el clamp euglucémico.

En 1985, Mathew y colaboradores idearon un índice para evaluar la sensibilidad a la insulina y por contraposición la RI, basada en tres mediciones de glucosa e insulina de ayuno. Se denomina modelo homeostático para evaluar la RI (HOMA-IR), que muestra una buena correlación con el clamp euglucémico y es un buen predictor de aparición futura de la DMII (50). El HOMA-IR es un modelo matemático que permite valorar la sensibilidad a la insulina y la función de las células β del páncreas (expresado como un porcentaje de lo normal) que se obtendrá si simultáneamente conocemos la glucosa plasmática de ayuno e insulina. En contraste con otros métodos, HOMA-IR proporciona una estimación basal, otras pruebas aportan estimaciones de RI estimulada (40). En algunos estudios se ha cuestionado su utilización debido a que presenta un coeficiente de variación de 11,8% (IC: 7,8–11,9) intrasujetos (49). HOMA-IR junto a la medición de insulina plasmática en ayunas son los métodos más frecuentemente utilizados para determinar RI en estudios poblacionales (52).

El índice QUICKI es una medida de RI compuesta por la transformación logarítmica de los valores de glicemia e insulina plasmática (52). Es similar al anterior y fue desarrollado buscando una menor variabilidad intrasujetos. Sin embargo, es más complejo de calcular por la necesidad de la transformación logarítmica de los valores. El coeficiente de variación intrasujetos es sensiblemente menor al del HOMA-IR, 1,8% (IC: 1,1–2,9), también se encontró que correlaciona mejor con el clamp euglicémico (50). Lo que explica la ventaja en términos de variabilidad de QUICKI, es que al utilizar la fórmula logarítmica se basa menos en la insulina de ayuno (50).

En 1999, Matsuda y De Fronzo propusieron un nuevo método para evaluar la sensibilidad a la insulina, que requieren determinaciones seriadas de glucosa e insulina antes y después de una carga de glucosa y que mostró una buena correlación con los resultados del clamp euglicémico. Este método se conoce como el índice de Matsuda De Fronzo, el cual puede ser razonablemente utilizado como estándar para comparar con las otras metodologías para estimar la RI (53,54).

Además de estas medidas tradicionales de sensibilidad a la insulina, el cociente TG/HDL utiliza las medidas de circulación de lípidos. Es más frecuentemente usado en ámbitos preclínicos (55). La validez de este cociente para medir RI se basa en que fisiopatológicamente las alteraciones en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas son entre las primeras manifestaciones de esta alteración metabólica. Estudios de espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear en individuos con RI, han demostrado niveles más altos de partículas VLDL y LDL que las que se encuentran en los controles sensibles a la insulina. Esto es debido a un aumento en la síntesis de VLDL, que está relacionada con una mayor disponibilidad de ácidos grasos libres, hiperglicemia y reducción de VLDL circulante. Además, en estados de prediabetes y de RI se asocian partículas de HDL más pequeñas y en valores inferiores junto a VLDL y LDL elevados

(56). Por lo tanto, el cociente TG/HDL representa únicamente las asociaciones complejas de metabolismo de lipoproteínas y el papel de factores preaterogénicos en la cascada relacionada con la obesidad. El cociente TG/HDL ya había sido presentado como una herramienta prometedora para la estimación de la RI hace 20 años. Sin embargo, hay grandes diferencias en el poder predictivo de la relación según origen étnico, parece apropiado para población de origen caucásica pero no en personas de origen africano (57).

La novedosa forma de medir sensibilidad a la insulina es el SPISE, fue diseñado para mejorar la sensibilidad y especificidad del cociente TG/HDL (57). No utiliza la insulina plasmática lo que elimina la dificultad de la medición de esta y se calcula incluyendo en la fórmula los valores de: HDL, TG e IMC. El SPISE parece idóneo para sustituir otras formas de mediciones de la sensibilidad a la insulina, es barato y se obtiene con una sola medición de sangre e IMC (56). SPISE presenta una correlación con el clamp euglicémico semejantemente a QUICKI y HOMA-IR y significativamente mejor que el cociente TG/HDL, que demuestra el nivel más bajo.

Todos estos índices tienen limitaciones, como la falta de reproducibilidad, discrepancias entre laboratorios, métodos que implican un extenso tiempo, complejidad e invasividad, y la comparabilidad entre métodos es difícil (47) (Anexo 1. Métodos de medición de la Resistencia a la Insulina). En general se ha demostrado que los indicadores de RI basados en mediciones de ayuno representan la RI hepática, y que no muestran una buena correlación con la periférica (muscular y/o de adipocitos), ni son buenos indicadores de RI en sujetos con glicemia alterada de ayuno o diabetes (58).

3.3 TEORÍA DE LA PROGRAMACIÓN

3.3.1 Epigenética

La epigenética es el estudio de los mecanismos que controlan cómo los genes son expresados o reprimidos, sin cambios en el DNA (59). Los mecanismos de control de transcripción sin alterar la secuencia genética más frecuentemente estudiados son la metilación del DNA y la modificación de las histonas. La metilación del DNA ocurre cuando un grupo metilo se coloca en un dinucleótido de DNA que contiene las bases citosina y guanina unidas por un enlace fosfato (CpG) (60,61). Los dinucleótidos CpG no metilados existen en grandes cantidades dentro de las islas de CpG. Si estas islas o regiones promotoras de los genes están no metiladas, el gen se expresa. Si, por el contrario, el dinucleótido CpG se convierte a metilado en el residuo de citosina para producir 5-metilcitidina vía DNA metiltransferasa, el promotor y por lo tanto, el gen, es silenciado y no se transcribe en RNA mensajero. Esta metilación también recluta proteínas para seguir agregando alteraciones y silenciar a las histonas cerca del gen para fortalecer la señal de silenciamiento (62).

Hoy en día se piensa que la epigenética es responsable en gran parte de la "programación fetal" (61). Al presente, existe una vasta cantidad de estudios en epigenética y programación fetal, particularmente en ciencias moleculares, bioquímica y genética. Las interacciones entre genes y ambiente son responsables de una alta carga de enfermedad en el mundo contemporáneo. La investigación en epigenética estudia hipótesis del desarrollo de las enfermedades, y se propone una relación entre nutrición intrauterina y desarrollo posterior de obesidad y ECNT.

En el útero, el feto se expone al ambiente materno, incluido el estado nutricional. Hallazgos recientes indican que la exposición a restricción o exceso de nutrientes que aportan calorías (macronutrientes) durante el embarazo, puede afectar la programación metabólica. Si esto ocurre en periodos vulnerables del desarrollo determina el perfil de expresión de ciertos genes en el feto. El desarrollo intrauterino en un ambiente desfavorable (insuficiencia placentaria, desnutrición u obesidad materna) provoca cambios epigenéticos que determinan el metabolismo del adulto. El resultado es una predisposición a enfermedades crónicas en la adultez, como DMII, enfermedad renal y ECV y también un aumento del riesgo de desarrollar obesidad en la niñez (63). Se sostiene que esta predisposición es debida a los cambios epigenéticos (modificaciones en codificación de histonas y metilación de DNA) que ocurren en el útero y determinan alteraciones nutricionales del niño en crecimiento y eventualmente en el adulto (14).

3.3.2 Programación metabólica de las Enfermedades Crónicas No Trasmisibles

La programación para enfermedades del adulto ocurre en respuesta a eventos particulares durante los períodos de desarrollo de mayor vulnerabilidad (64). Se han identificado cuatro aspectos críticos que se relacionan con la programación metabólica: desnutrición intrauterina, DG, malnutrición por exceso en útero y crecimiento postnatal. Incluso han aparecido estudios que identifican la naturaleza transgeneracional de la programación metabólica (64).

La exposición a exceso o restricción de nutrientes en períodos de mayor vulnerabilidad resulta en una predisposición para desarrollar a largo plazo ECNT (enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, DMII y obesidad) (64). Existe

evidencia que está en crecimiento y que sugiere que esta predisposición podría estar programada desde el útero (65). El estudio de cohorte de Ravelli y colaboradores de 300.000 hombres expuestos a la hambruna que afectó el oeste de Holanda durante los últimos 6 meses de la Segunda Guerra Mundial (Octubre de 1944 a Mayo de 1945) marcó un hito para esta teoría. Quienes estuvieron expuestos a la hambruna durante la primera mitad de la gestación presentaron un aumento significativo de la obesidad a los 19 años (66).

La “programación metabólica fetal o del fenotipo ahorrativo” se establece en los estudios de Barker y colaboradores. Los primeros estudios fueron realizados en Hertfordshire, Inglaterra. Los autores establecieron una relación entre BPN (peso al nacer inferior a 2500g) y riesgo aumentado de desarrollar de ECV e intolerancia a la glucosa en hombres ingleses a los 64 años (67). Este equipo también demostró la relación entre peso al nacer e HTA, resistencia a la insulina, dislipemia, todas patologías que a su vez comparten la obesidad como factor de riesgo común (68,13).

La hipótesis de la programación metabólica relaciona un ambiente intrauterino restrictivo con el riesgo de enfermedad durante la vida adulta. La RCIU puede definirse como una reducción patológica de un patrón esperado de crecimiento fetal que lleva a la atenuación del mismo debido a una carencia que se ha producido en el útero (69). A menudo resulta en un PEG, identificado como peso al nacer por debajo del percentil 10 para su edad gestacional (70).

El RCIU se produce cuando el suministro de oxígeno y nutrientes es inadecuado para satisfacer las necesidades de crecimiento del feto. Durante el desarrollo, los órganos y sistemas atraviesan períodos de mayor plasticidad y sensibilidad con el medio ambiente. Para la mayoría de los órganos y sistemas, el período sensible se produce en el útero. La teoría de la programación metabólica propone que el feto se adapta a un ambiente

intrauterino adverso optimizando el uso de sus reducidas fuentes de nutrientes para asegurar la supervivencia (71).

Este concepto ha sido controvertido, sin embargo, estudios epidemiológicos, clínicos y en animales, proporcionan apoyo para la hipótesis de la programación metabólica (18). Más aún, controlando por variables confusoras como nivel socioeconómico y factores relacionados al estilo de vida, es aún más fuerte la asociación entre BPN y enfermedad coronaria, IAM y DMII (72).

En 1976 inició una gran cohorte de mujeres de Estados Unidos, “*Nurses Health Study*”, de enfermeras nacidas entre 1921 a 1946. Entre múltiples factores, este estudio investigó las asociaciones de BPN y mayor riesgo de cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular y DMII. Los resultados mostraron asociaciones incluso después de ajustar por factores de estilo de vida, tales como fumar, actividad física, ocupación, ingresos, hábitos alimentarios y estado socioeconómico de la infancia y ocurrieron independientemente del nivel de obesidad o ejercicio en la vida adulta (72).

El proceso por el cual el crecimiento fetal lento puede estar relacionado con la DMII a edad avanzada puede ser el descrito en la bibliografía como “hipótesis de la insulina fetal”, que implicaría un ajuste hormonal y metabólico. Un feto desnutrido puede establecer una “ahorrativa” forma de manipulación de nutrientes, por eso esta teoría también se conoce como fenotipo ahorrativo. Este fenotipo determinaría resistencia de los tejidos a la insulina, que es la base de la DMII. Puede ser una respuesta fetal persistente para mantener las concentraciones de glucosa en la sangre altas para el cerebro y también a costa de transporte de la glucosa desde los músculos y el crecimiento muscular. Esta adaptación resulta en un efecto protector para el cerebro en detrimento de otros órganos como los riñones y el páncreas. Mecanismos subyacentes incluyen reprogramación del

eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, desarrollo de islotes pancreáticos y vías de señalización de la insulina (73).

Esto significa que si una mujer embarazada no aporta suficientes nutrientes al feto, este responde con adaptaciones, favoreciendo el desarrollo de ciertos órganos encima de los demás, dando como resultado el tamaño del cuerpo reducido y el metabolismo alterado, que le ayudan a sobrevivir. A su vez la capacidad de una mujer embarazada de nutrir al feto en el útero está determinada en parte por su propia experiencia en el útero y por su crecimiento de la infancia (74).

El feto humano responde no sólo a las condiciones en el momento del embarazo, sino también a condiciones potencialmente ocurridas varias décadas antes, o sea que existen consecuencias transgeneracionales de la programación metabólica (74). Estas consecuencias transgeneracionales se deberían a las modificaciones epigenéticas en la metilación del DNA y de las histonas que pueden causar cambios en la expresión génica, que se transmiten a las células hija durante la división celular y quizás también de una generación a la siguiente (62).

La relación entre BPN y riesgo aumentado de enfermedades en el adulto está siendo estudiada desde hace unos 25 años y más recientemente ha sido descrita la asociación entre sobrepeso materno y programación fetal para SM, DMII y obesidad. Aunque las rutas metabólicas difieren, la programación fetal para las enfermedades del adulto ocurre en ambos casos, restricción y exceso de nutrientes en el útero, y eventualmente los riesgos son similares para SM, DMII, obesidad y ECV (64). Esta situación paradójica tiene importantes implicancias para las embarazadas y los recién nacidos.

Como modelos adicionales y complementarios a la teoría de la programación se ha desarrollado el enfoque de experiencias que actúan en la vida posterior con sus dos

corrientes teóricas: el de período crítico y el de experiencias de riesgo acumuladas. Tales modelos sugieren que los efectos se acumulan a lo largo de la vida, aunque también distingue períodos de desarrollo durante el cual la susceptibilidad puede ser mayor por lo que la secuencia de acumulación también puede ser importante. El modelo de período crítico se centra en la importancia del momento de la exposición como determinante, independiente si posteriormente se mantienen esos riesgos, pero a su vez considerando efectos que puedan modificarse posteriormente. El modelo de acumulación de riesgos se focaliza en la secuencia de aparición de los riesgos que actúan concatenadamente, permitiendo generar “*clusters*” de individuos de acuerdo al riesgo acumulado (63). Diferenciar estos modelos y definir cuál se acerca más a la realidad es complejo, porque los procesos que afectan el peso al nacer y crecimiento postnatal también pueden influir en el peso posterior en la infancia, el crecimiento antes de la pubertad y peso en la edad adulta.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que el RCIU seguido de aumento de peso inadecuado (deficiente o demasiado rápido) puede exacerbar los efectos sobre las patologías crónicas que aparecen en la adultez. Para la DMII, la controversia está planteada en la medida que se han encontrado asociaciones que difieren en cuanto al grado de asociación con el peso al nacer. Más complejo aún porque parece haber relación tanto con RCIU como con aumento de peso en exceso y además con el estado nutricional posterior, en forma de interacción para algunos estudios o en forma independiente para otros. A su vez algunos resultados darían sustento al modelo de período crítico y otros al de acumulación de riesgos.

Se ha comprobado que el mayor riesgo lo presentan adultos que nacieron pequeños y posteriormente ganaron peso en exceso o fueron obesos durante la infancia (63,64,75,76). Otros, sin embargo, han encontrado asociaciones entre mayor peso al nacer

y el riesgo creciente de diabetes o intolerancia a la glucosa, asociándose el mayor peso al nacer con obesidad en la vida posterior (77). Dabelea y su equipo observaron una relación en forma de U entre los niveles de glucosa y peso de nacimiento en jóvenes indios Pima, que fue atenuada al ajustar por el aumento de peso posterior (78). También demostró que los Pima de BPN eran más delgados entre los 5-29 años de edad, sin embargo, eran más resistentes de la insulina y que eran menos resistentes aquellos con peso al nacer alto aunque fueran más obesos en los años siguientes (78). El estudio de enfermeras de Estados Unidos mostró una asociación en forma de U entre peso al nacer y la DMII que se convirtió en linealmente inversa después de ajustar por diabetes materna y obesidad en la adultez (72). Barker y su equipo han demostrado que la mayor incidencia de DMII se da entre quienes nacieron con menor peso y luego tenían mayor incremento de puntaje z de IMC (13).

3.3.3 Mecanismos celulares y tisulares de respuesta metabólica del feto

Frente a un ambiente intrauterino restrictivo se produce insuficiencia placentaria o retraso del crecimiento placentario. El retraso del crecimiento placentario es la causa principal de la RCIU. La insuficiencia placentaria se caracteriza por aumento de la resistencia vascular umbilical y disminución del flujo sanguíneo a la placenta y, por lo tanto, reduce el oxígeno y el suministro de nutrientes al feto (57,59).

La inmediata respuesta metabólica del feto a la insuficiencia placentaria es el catabolismo: consume sus propios sustratos para proporcionar energía. Una prolongada reducción de la disponibilidad de sustratos conduce a un retraso en el crecimiento. Para sobrevivir, el feto reduce la utilización de sustratos y la tasa metabólica. La desaceleración

del crecimiento en la gestación tardía determina desproporción en el tamaño órganos, aquellos que crecen rápidamente en ese período son los más afectados (42).

Se han publicado estudios que han demostrado que el efecto adverso del RCIU en la homeostasis de la glucosa fue mediado a través de la programación del páncreas endocrino fetal. Jensen y colaboradores midieron la secreción de insulina y sensibilidad a la insulina en muestras pareadas de hombres tolerantes a la glucosa, de 19 años de edad, con pesos de nacimiento debajo del percentil 10 (PEG) y entre el percentil 50-75 (controles). No hubo diferencias entre los grupos en relación con el peso actual, IMC, composición corporal y perfil lipídico. Sin embargo, encontraron que la secreción de insulina era 30% reducida entre quienes habían sido PEG pero la sensibilidad a la insulina era normal. Los investigadores plantearon la hipótesis de que los defectos en la secreción de insulina pueden preceder a defectos en la acción de la misma y que una vez que los individuos PEG acumulan grasa corporal, desarrollan resistencia (80).

Una adaptación clave que permite al feto sobrevivir en un ambiente de energía limitada puede ser la reprogramación mitocondrial. Sin embargo, estas alteraciones en la función mitocondrial pueden tener efectos deletéreos, especialmente en las células que tienen un requisito de alta energía, como las células β del páncreas. Las células β dependen de la producción normal de ATP para la secreción de insulina inducida por nutrientes y proliferación. Por lo tanto, una interrupción de la función mitocondrial puede tener profundas consecuencias para la célula β (81).

Estudios con ratas adultas jóvenes, con retraso del crecimiento intrauterino, demuestran que las mitocondrias en el músculo exhiben significativamente disminución de tasas de consumo de oxígeno antes del inicio de la hiperglicemia. El RCIU se asocia con menor producción de ATP, disminución de oxidación de piruvato en la mitocondria, actividad de deshidrogenasa de piruvato disminuida y aumento de la expresión de la

piruvato deshidrogenasa kinasa 4. Como consecuencia de RCIU disminuye en forma crónica en la mitocondria el suministro de ATP disponible de la fosforilación oxidativa. La alteración de la síntesis de ATP en el músculo compromete el reclutamiento de GLUT4 muscular a la superficie de la célula, que contribuye a la resistencia a la insulina y la hiperglicemia de la DMII (73).

En seres humanos, estudios recientes sugieren que la disfunción mitocondrial por si sola puede contribuir a la DMII. La espectroscopia de resonancia magnética ha mostrado disminuciones en la actividad mitocondrial y aumento en contenido de grasa intramuscular en adultos jóvenes resistentes a la insulina. La expresión de genes implicados en la fosforilación oxidativa se reduce en los pacientes con DMII y resistencia a la insulina, aunque esto puede ser un efecto más que una causa de la diabetes (3).

En el otro escenario, frente a un ambiente intrauterino con una sobrecarga de glucosa, la misma es transportada a través de la placenta por el mecanismo de difusión facilitada. Resulta en hiperinsulinemia fetal, crecimiento fetal acelerado y probable hipoglicemia neonatal (65).

Las personas resistentes a la insulina son un grupo que tiene una fuerte tendencia a desarrollar diabetes más adelante en la vida. Estudios transversales han demostrado que la RI estaba presente en prácticamente todas las personas al diagnóstico de DMII. Estudios prospectivos han detectado la presencia de RI una o dos décadas antes del inicio de la enfermedad. Además, la RI en la descendencia de pacientes con DMII ha demostrado que esta es el mejor predictor del desarrollo de la enfermedad (82).

3.3.4 Programación perinatal de la obesidad

La obesidad infantil es uno de los problemas más graves de salud pública del siglo XXI (83). La obesidad se ha convertido en el trastorno crónico más prevalente que afecta a la juventud de hoy (43). Además, los pediatras diagnostican y tratan varias patologías relacionadas con la obesidad (p. ej., DMII y dislipidemia) que se pensaban que eran trastornos exclusivamente de adultos. La obesidad aumenta siete veces más el riesgo de la DMII y más de 1 de cada 3 personas que padecen obesidad severa tienen prediabetes (83). La epidemia de obesidad pediátrica y en el adulto y los trastornos metabólicos relacionados impactarán dramáticamente en el futuro de nuestros sistemas de salud (43).

La obesidad aumenta el riesgo de muchos eventos adversos pero sus orígenes tempranos no están del todo claros (6). Varios estudios, de los mencionados anteriormente, nos indican que muchas enfermedades crónicas del adulto, especialmente las enfermedades cardiovasculares, tienen su origen en la vida fetal, menos información, sin embargo, está disponible para los orígenes tempranos de la obesidad. El aumento sostenido y explosivo en las cifras de obesidad impulsó una serie de nuevas investigaciones que buscaron analizar los impactos de este fenómeno, es en este contexto que surge la literatura de obesidad y programación perinatal.

Ha habido un interés creciente en investigar si la obesidad por si sola es programada desde el útero por la presencia de injuria prenatal o un ambiente intrauterino hiperglicémico (6). Varios estudios han abordado la relación entre peso de nacimiento y el IMC en la infancia y la adultez temprana. La mayoría de estos estudios ha encontrado asociaciones directas, es decir, que mayor peso al nacer se asocia a mayor IMC en la infancia y en la vida adulta (84).

En cuanto a las investigaciones en el período postnatal inmediato el equipo de Khandelwal de New Delhi, India, realizó un estudio prospectivo con el objetivo de relacionar el BPN con los patrones de aumento de peso y longitud hasta los 6 meses. Sus resultados demostraron que el aumento de peso acelerado en los primeros 3 meses se relaciona con un mayor porcentaje de masa grasa. Los niños con “*catch-up growth*” temprano también tenían mayor porcentaje de masa grasa, comparados con los que no habían aumentado de peso tan abruptamente. Concluyen que tanto la cantidad de gramos de aumento de peso como la aceleración mayor de ese aumento predisponen a tener más masa grasa (85).

El grupo de Crume, en Denver, Colorado investigó los efectos de la RCIU en niños de Estados Unidos. Sus resultados fueron que el “*catch-up growth*” en el primer año ocurrió más rápidamente entre los niños con RCIU. A su vez, estos niños con RCIU tenían mayor circunferencia de cintura, mayores niveles de insulina y HOMA-IR y niveles reducidos de adiponectina. Luego de 1 año, sus patrones de crecimiento variaron poco entre los niños con RCIU y los controles. Sin embargo, los niños con RCIU permanecían con circunferencia de la cintura aumentada e insulinoresistencia a pesar de la escasa diferencia en IMC (86).

Un estudio danés de reclutas militares demostró que incluso después de controlar para la longitud de nacimiento y factores maternos, el IMC en edades de 18 a 26 años correlacionaba fuertemente con el peso al nacer. La adiposidad paterna y materna correlacionan con un mayor peso al nacer de sus hijos. Sin embargo, la asociación es más fuerte para la madre frente al padre, lo que sugiere que el ambiente intrauterino desempeña un papel importante en el desarrollo posterior de obesidad (87).

Buscando este vínculo entre ambiente intrauterino y obesidad en etapas posteriores, el estudio de Gillman et al examinó la DG como el predictor de interés,

encontró que la DG materna se asoció con un OR de 1,4 (IC del 95%: 1,0-1,9) para el sobrepeso en la adolescencia, antes de ajustar por peso al nacer o IMC materno. El ajuste por peso al nacimiento y por IMC materno atenuó las asociaciones, el modelo totalmente ajustado resulta en un OR de 1,2 (IC del 95%: 0,8 – 1,7). Estos modelos no sugirieron asociación entre DG materna y sobrepeso, pero sí que la obesidad en la adolescencia podría explicarse parcialmente por la influencia del peso al nacer (88).

Con el objetivo de analizar las relaciones entre la exposición intrauterina y los efectos a largo plazo en el crecimiento infantil, Baptiste-Roberts et al estudiaron la asociación entre DG y patrones de crecimiento con la cohorte de “*National Collaborative Perinatal Project*” (1959-1965). Concluyeron que la DG es un predictor de crecimiento materno infantil independiente del peso al nacer. Los hijos de madres con DG tienen una diferencia significativa de peso al nacer luego de ajustar por IMC materno, ganancia de peso materno, ingresos familiares y raza. Además, los hijos de madres con DG mostraron un riesgo 61 a 81% mayor de presentar sobrepeso u obesidad a los 4 y 7 años, comparados con hijos de madres sin DG (65).

Estudios realizados en gemelos idénticos son contradictorios; se han encontrado que las diferencias de peso al nacer, no se correlacionaron con el IMC de adultos. También se ha sugerido que las influencias ambientales intrauterinas reflejadas en el peso al nacer tienen un impacto duradero en la estatura adulta, pero no en peso relativo de los adultos (88). En cambio, en un estudio de gemelos monocigóticos femeninos, Loos et al encontraron que un mayor peso al nacer se correlacionó positivamente con el IMC de adultos. Comparación de pares demostró que para cada nivel de diferencia de peso de nacimiento, el gemelo que era más pesado al nacer era más alto y ligeramente más pesado en la vida adulta (89).

3.3.5 Programación perinatal de la diabetes

Existe creciente interés en la asociación entre el tamaño al nacer y el riesgo de diabetes en la vida posterior. El tamaño al nacimiento refleja el crecimiento intrauterino, que es determinado por el ambiente en útero, así como factores genéticos. Varios estudios en niños y adultos han demostrado que sujetos no diabéticos con BPN son resistentes a la insulina y así se predisponen al desarrollo de DMII. Además, la diabetes es más común en aquellos que son pequeños o grandes en el nacimiento.

Nacer pequeño debido al pobre crecimiento antes del nacimiento aumenta el riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa y enfermedad metabólica, como DMII, en la vida posterior (64). Estudios que demuestran una relación inversa entre el peso al nacimiento e insulinoresistencia y también síndrome metabólico se han interpretado en el sentido de que "la desnutrición fetal" es el factor causal (90). Algunos de estos estudios encontraron asociaciones de hasta siete veces más probabilidad de presentar intolerancia a la glucosa o DMII entre quienes nacieron con BPN comparados con aquellos que pesaron más (91). Estas relaciones inversas suelen ser lineales o en forma de J, dependiendo de la edad y el origen étnico de la población estudiada. Los niños pretérmino y con un consecuente BPN presentan sensibilidad a la insulina reducida que persiste en la adultez y se asocia con obesidad central (22,45).

Estudios de cohorte han apoyado esta hipótesis y han buscado asociaciones en el análisis de eventos postnatales. Se ha planteado que el crecimiento postnatal acelerado, a continuación de la RCIU se asocia con un mayor riesgo de obesidad, DMII y otras características que acompañan el síndrome metabólico. Los mecanismos subyacentes a estas observaciones no se entienden completamente. En estudios con animales se ha observado que el crecimiento acelerado postnatal, provoca alteraciones en el tamaño

celular del adipocito y deteriora la expresión de varias proteínas en la señalización de insulina a través de mecanismos post-transcripcionales. Este mecanismo es especialmente importante cuando el crecimiento postnatal acelerado se produce posterior a RCIU. Es posible que se produzca un desequilibrio de la regulación epigenética de un ambiente intrauterino de bajo consumo de energía a uno con una posterior ingesta alta de energía asociada con la transición a un entorno urbano y con mayor disponibilidad de alimentos, que puede colocar a la generación en riesgo particularmente elevado de DMII. Estos cambios representan marcadores tempranos de RI y el riesgo de enfermedad metabólica (92).

El estudio de Li y colaboradores, publicado en 2015, buscó evaluar prospectivamente la asociación conjunta del peso al nacer y los factores de riesgo relacionados al estilo de vida en la edad adulta con la diabetes tipo 2 incidente y descomponer cuantitativamente los efectos atribuibles al peso al nacer únicamente, al estilo de vida de la edad adulta únicamente y a su interacción. Con tal propósito analizó el estudio “*Health Professionals Follow-up Study*” (18.305 hombres estadounidenses) y “*Nurses Health Study*” 1976 (49.757 mujeres estadounidenses) y 1989 (81.732 mujeres estadounidenses). En los tres estudios las personas que nacieron con BPN tuvieron una incidencia significativamente mayor de DMII en la adultez, en comparación con los nacidos con peso promedio (93).

Li y colaboradores informaron sobre las consecuencias de salud a largo plazo de la exposición a la hambruna de China en los primeros años de vida, con un enfoque de riesgo para la regulación de la glucosa. El estudio ofrece una oportunidad única para estudiar la programación temprana de la salud y la enfermedad como consecuencia de un desastre natural, la hambruna China de 1959 a 1961, en 8.000 adultos nacidos desde 1954 hasta 1964. Los resultados del estudio sugieren que personas expuestas a la hambruna en

el útero estaban en mayor riesgo para la regulación de glucosa en la vida adulta. Aunque en ese estudio, existen factores de confusión como las infecciones y el estrés que pueden predisponer a sujetos a resultados desfavorables similares a los causados por el hambre en sí misma. En el estudio de Li, es difícil diferenciar el efecto del estrés y de desnutrición, por lo tanto, habría que preguntarse si el hambre es realmente la causa subyacente de los resultados registrados (94).

En una cohorte de Delhi, India del Sur (1969-1972), había una asociación para el crecimiento de la estatura y el peso durante la infancia y la intolerancia a la glucosa a los 29-30 años. Sin embargo, no había evidencia de obesidad a los 12 años asociada con el crecimiento durante la niñez temprana, a pesar del acelerado aumento del IMC después de los 2 años (95). En una población de hombres de 80 años en Suecia, la prevalencia de DMII disminuía en un 53% por cada incremento de 1 kg de peso al nacer, mientras que un peso al nacer de menos de 3 kg aumentó el riesgo total en 18% (96).

Estudios clínicos y epidemiológicos han señalado que los hijos de madres diabéticas o con DG presentan un mayor riesgo de obesidad y metabolismo glucídico alterado. También que la secreción inadecuada y menor sensibilidad a la insulina contribuyen al aumento del riesgo de diabetes en etapas posteriores. Los cambios epigenéticos inducidos por un entorno fetal adverso están fuertemente implicados como causas de la acción de la insulina más tarde deteriorada (13).

Observaciones recientes, en el ambiente obesogénico actual, han demostrado que el aumento rápido de peso en la infancia y niñez pueden exacerbar los efectos que provoca el crecimiento prenatal deteriorado. La asociación entre PEG y un aumento del riesgo de obesidad, resistencia a la insulina y DMII se acentúa por aumento de peso durante los primeros años de vida con aumento del porcentaje de grasa corporal. Este aumento rápido de peso ha sido consistentemente asociado a riesgo de insulinoresistencia y mayor

adiposidad en niños y adultos jóvenes y predice insulinoresistencia en adultos. Sin embargo, no está del todo claro cuál sería el período de la vida donde este aumento acelerado sería más perjudicial. Algunos estudios encontraron asociación cuando este aumento se da entre los 0 y 6 meses y otros entre los 2 y 11 años (42).

Loos afirma que el mayor riesgo para el desarrollo de la DMII en adultos es haber nacido pequeños para la edad gestacional y convertirse en niños con sobrepeso (89). También hay mayor riesgo para aquellos que nacieron grandes para la edad gestacional o quienes son hijos de madres diabéticas o con DG, a pesar de haber nacido con un peso normal (47). Los mayores niveles de glucosa en la embarazada, tanto cumpliendo los criterios para diagnóstico de DG como sin cumplirlos, parecen tener un rol en el riesgo futuro de obesidad en la niñez e insulinoresistencia. Los hijos de madres con DG tienen mayor cantidad de grasa corporal comparados con hijos de madres con tolerancia normal a la glucosa, pero menos se sabe si el exceso de adiposidad constituye un riesgo para esos niños de ser obesos o resistentes a la insulina en la adultez (97).

Otra línea de investigación se ha desarrollado a partir de observaciones que asocian el alto peso al nacer de los embarazos afectados por DG con mayor riesgo de DMII tanto en el hijo como en su madre. Según esta línea habría también una influencia desde el feto para que la madre desarrolle diabetes en etapas posteriores. La "hipótesis de la insulina fetal" ofrece una explicación alternativa a la genética para la relación. Davey-Smith y su equipo de investigación han explorado este aspecto demostrando que los nacimientos de niños BPN se asociaron con mayor riesgo cardiovascular en padres (98). También con mayor resistencia a la insulina materna durante finales de la edad adulta y diabetes en padres. Por otra parte, fetos macrosómicos nacidos de madres con DG y sus propias madres tienen un mayor riesgo de diabetes. La resistencia a la insulina materna durante la gestación (especialmente el tercer trimestre) es un mecanismo

importante para desviar los nutrientes (glucosa, aminoácidos y triglicéridos / ácidos grasos) en el feto para promover el crecimiento. En los últimos años ha habido un creciente reconocimiento de que el estado metabólico en el embarazo y sus eventos ofrecen una ventana a futuro del riesgo materno de la enfermedad (98).

Esta explicación alternativa para la relación de resistencia de insulina – peso de nacimiento estaría fundamentada en la llamada "causalidad inversa". Un feto grande puede promover la resistencia a la insulina materna a través de la secreción de grandes cantidades de hormonas placentarias (lactógeno, hormona de crecimiento, etc.). Esto podría ocurrir si el feto es "genéticamente" grande y aquí sería donde pesa la influencia del padre. Sin embargo, los estudios no han sido concluyentes en el sentido que una explicación de la causalidad inversa sería que las hormonas placentarias podrían acelerar la descompensación materna y producir DG (99).

3.4 TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA

En los últimos años del siglo XX y lo que ha transcurrido del siglo XXI hemos sido testigos de un cambio en cuanto a las enfermedades de mayor prevalencia (transición epidemiológica) (100-102). Los patrones epidemiológicos cambiaron primero como resultado de la transición demográfica en los países de elevados ingresos y más recientemente han sucedido cambios similares en países de bajos ingresos (23). La mayoría los países latinoamericanos han experimentado un rápido cambio en los perfiles epidemiológicos en los últimos años (103,104). La morbilidad y mortalidad de las enfermedades infecciosas y la desnutrición han disminuido significativamente, mientras que las ECNT y sus factores de riesgo asociados han aumentado concomitante. Actualmente, en la mayoría de los países desarrollados y en vías de desarrollo, las enfermedades infecciosas agudas y las generadas por déficit nutricional son, en su mayoría, prevenibles y/o curables. Nos encontramos en la era de la enfermedad crónica.

La globalización, urbanización e industrialización son elementos que han acompañado la transición económica de los países, trayendo consigo cambios en los estilos de vida de las personas. Posterior a la Segunda Guerra Mundial se comenzaron a manifestar las mayores modificaciones demográficas y han continuado hasta nuestros días (100). Uno de los movimientos humanos más importantes es el aumento de proporción de personas que reside en las ciudades: “urbanización”. Esta se acompaña de aglomeración urbana y del desplazamiento de las personas más pobres a las ciudades, generando los fenómenos conocidos como “cinturón de pobreza” o “guetos” (105). En las décadas recientes han ocurrido cambios en los patrones de fertilidad y mortalidad

dando como resultado una mayor proporción de adultos mayores en todas las regiones del mundo.

3.4.1 Transición nutricional

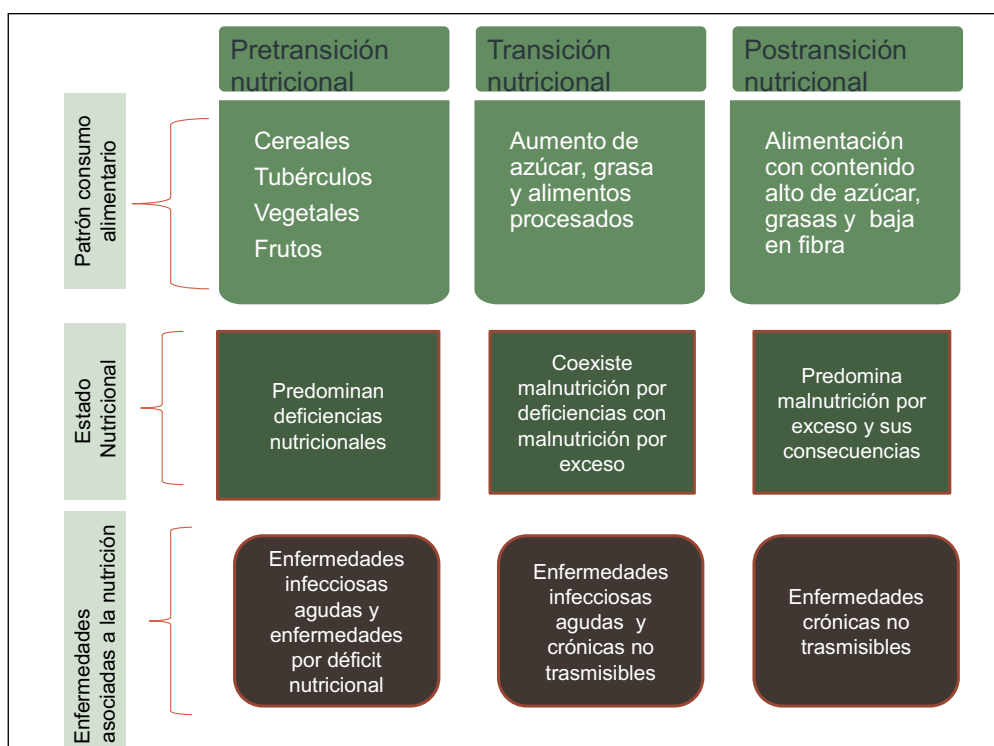
El concepto de transición nutricional se focaliza en cambios en la alimentación, especialmente en su estructura y composición general. Estos cambios alimenticios se reflejan en resultados nutricionales, como estatura final, composición corporal y las enfermedades relacionadas con la nutrición (100). Estos últimos a su vez son paralelos a cambios mayores en estado de salud y también demográficos y socioeconómicos.

A través de los años han ido sucediendo una serie de cambios entre diferentes hábitos alimentarios, definidos como patrones de consumo alimentarios y sus correspondientes estados nutricionales, relacionados a las patologías. Desde los tres últimos siglos los cambios dietarios parecen haberse acelerado de diferentes maneras en las regiones del mundo (100).

El proceso de transición puede ser ilustrado como el pasaje desde un modelo demarcado por el amplio predominio de enfermedades infecciosas que prácticamente no existe en ninguna comunidad actual, hacia uno predominante en la actualidad, especialmente en el mundo occidental (Figura 1. Modelos de transición nutricional). Este último modelo está definido por la hegemonía prácticamente absoluta de ECNT, asociadas a sobrepeso y obesidad, dislipemia, SM, precursor de DMII, hiperuricemia y otras manifestaciones o factores de riesgo menos relevantes (101). En torno a esos dos polos gravitan conjuntos complejos e interrelaciones de situaciones nosológicas, de subgrupos poblacionales y de ecosistemas de vida bien diferenciados. En realidad, son

patrones epidemiológicos que retratan perfiles socioambientales, de estratificación social y económica de la población, de niveles de escolarización, de acceso y capacidad de resolución de los sistemas de salud, de situación demográfica y su dinámica como expresión más notable de proceso (101).

Figura 1. Modelos transición nutricional



Fuente: Elaboración propia

3.4.2 Patrones de transición nutricional

En el transcurso de la existencia humana, la dieta y el estado nutricional han sufrido una secuencia de etapas, definidas por cambios en los patrones generales de alimentación, consumo de bebidas y la actividad física e inactividad y los cambios subsiguientes en la composición corporal. Sobre la base de estos cambios se han definido

las etapas de la transición nutricional que ocurren al aumentar los ingresos de una familia, comunidad o población: sustitución de la dieta rural, "tradicional" por una dieta moderna, opulenta, "occidental" (alta en grasas, en especial saturadas, azúcares, alimentos procesados y proteínas de origen animal y baja en fibras y carbohidratos complejos). La pretransición es la etapa donde la población presenta malnutrición por déficit. La coexistencia de malnutrición por déficit y por exceso permite concluir que un país se encuentra en transición nutricional. La postransición es la etapa donde la problemática nutricional es la malnutrición por exceso (95, 106).

Otra interesante clasificación, que si bien no discrepa con la anterior, hace un análisis más detallado de los contextos relacionados a la existencia humana que acompañan cada etapa es la presentada por Barry Popkin (106). A continuación se presentan un resumen de los cinco patrones de transición nutricional definidos por Popkin, con los cambios nutricionales y alimentarios de cada etapa.

El patrón 1 caracteriza al recolector, su dieta es baja en carbohidratos y fibra y alta en grasas, especialmente saturadas, los seres humanos que consumían esta alimentación se situaban en la prehistoria y eran relativamente altos y tenían una expectativa de vida corta. El patrón 2 está caracterizado por hambrunas, la alimentación se vuelve menos variada y sufre episodios de falta de alimentos extrema, estos cambios alimentarios se asocian con estrés nutricional y reducción en estatura, estimada en aproximadamente 10 cm menos. El patrón 3 se caracteriza por el retroceso de la hambruna con el aumento del consumo de verduras y frutas con respecto al período anterior, aumenta la proteína animal y la fibra cruda se vuelve menos presente en la alimentación. El patrón 4 está determinado por un consumo alto de grasas, colesterol, azúcar y carbohidratos refinados, bajo en grasas poliinsaturadas y fibra, las enfermedades prevalentes son las ECNT y la obesidad y concuerda con el último estadio epidemiológico de Omran (107). En el quinto patrón se

incrementa el consumo de frutas, verduras y carbohidratos y se reduce el de alimentos procesados, carne y derivados lácteos (105).

El patrón 5 es el del cambio de comportamiento y el consumo alimentario se parece más al del hombre recolector que al relacionado con las ECNT. Este nuevo patrón alimentario estaría emergiendo como resultado de cambios dietarios debido al deseo de evitar o retrasar la aparición de ECNT y prolongar la salud. Estos cambios han sido instituidos en algunos países por grupos pequeños de consumidores y en otros por las políticas gubernamentales en conjunto con consumidores. Pero, como cambio masivo en patrones de consumo a gran escala y composición corporal está lejos de observarse (100). Si esto ocurriera, será sumamente importante para lograr un envejecimiento saludable.

3.4.3 Situación actual de la transición nutricional a nivel global

La Revolución Industrial trajo cambios a gran escala en términos monetarios y en diferencias en los ingresos de la población y al mismo tiempo la alimentación se comenzó a relacionar con los ingresos. Los hábitos de consumo fueron cambiando como consecuencia de la mayor disponibilidad de alimentos y de cambios a nivel de los hogares. Con el aumento de los ingresos, se modificaron las fuentes de energía de la dieta, aumentaron las calorías de origen animal, las provenientes de azúcares refinados y alimentos grasos y disminuyeron las de origen vegetal (100).

Hoy cada agricultor alimenta a más de 80 personas en los sistemas más eficientes y cualquier supermercado tiene en venta más de 4.000 productos alimenticios diferentes (109). En la mayoría de los hogares del mundo, incluidos los de países de bajos ingresos, la comida está siempre al alcance de la mano, lo que no había sucedido antes en la historia

de la humanidad con tal nivel de masividad. Comparativamente con épocas anteriores, la comida también se ha abaratado.

Otra relación aparente entre ingresos y alimentación es que a medida que los primeros aumentan las personas gastan más dinero por los alimentos, pero no necesariamente para obtener mejor calidad. Como muchos autores lo han demostrado, la demanda de alimentos es mucho más elástica en relación con precios e ingresos entre los grupos poblacionales más pobres que entre los más ricos (105). Los cambios en la dieta en proporción al aumento del ingreso se relacionan con la reducción del tiempo destinado a preparar alimentos, debido al incremento de la compra de comidas procesadas. El rápido cambio en la estructura de la alimentación en muchos países de bajos ingresos no significa que la tesis de Behrman y colaboradores, quienes sostienen que los cambios económicos no mejoran la alimentación, sea inválida (110). Se ha visto que hoy en día el abaratamiento de los alimentos tiene riesgos que se trasladan a la salud (110). Por ejemplo, el empleo de grasas fuertemente hidrogenadas, como sustituto de manteca o cremas resulta en alimentos más baratos que los que contienen las grasas originales. Los mega alimentos o las porciones más grandes en ocasiones cuestan muy poco dinero más que la porción inmediatamente inferior. La urbanización, los nuevos estilos de compra de alimentos, los cambios en las pautas tradicionales de alimentación, la inactividad física, junto a otros determinantes que afectan el estilo de vida están promoviendo la obesidad que hoy en día es una pandemia.

La obesidad está afectando tanto a países del mundo desarrollado como a otros que están en una etapa intermedia. Es un hecho reciente, que se inicia en la mitad del siglo XX en los países desarrollados y más tardíamente en los que están en vías de desarrollo (111). Los niveles de sobrepeso y obesidad en Latinoamérica, si bien tienen diferencias entre los países, son elevados. La obesidad es hoy el problema nutricional de Salud

pública más importante en el mundo occidental y debe ser considerado como prioridad de prevención y tratamiento.

Diversos países y regiones tienen diferentes culturas y nivel socioeconómico que influyen y dominan los hábitos alimentarios (112). Si bien esto aún es así, vemos cada día más que los hábitos alimentarios están siendo permeados por la cultura alimentaria occidental moderna y se están dejando de lado las tradiciones. Por tanto, la alimentación se está caracterizando por cambios desde dietas ricas en carbohidratos complejos y fibra a dietas altas en grasas, en azúcares refinados y productos cárnicos. A su vez, estos cambios se acompañan de movimientos poblacionales desde el medio rural hacia áreas urbanas (113).

La urbanización es el mayor cambio demográfico asociado a la transición nutricional, pero no es el único factor poblacional relacionado en términos de efectos en la alimentación (100). Existen varias razones que sustentan los motivos porque las dietas urbanas tienden a ser diferentes a las rurales; por nombrar algunas: mayores ingresos, valores y normas culturales diferentes. Algunos estudios han sostenido que el alto consumo de productos procesados y ultraprocesados en áreas urbanas se asocia a la escasa disponibilidad de tiempo que relatan tener las mujeres (quienes tradicionalmente se han dedicado a tareas del hogar) para la preparación de alimentos (113). Sumado a eso, hay un tema de costos, porque los productos tradicionales son más caros en áreas urbanas que rurales, mientras se da lo opuesto para productos ultraprocesados.

Hay tendencias claras y alarmantes en la Región de las Américas que muestran cómo los productos ultraprocesados están reemplazando rápidamente a los alimentos sin procesar o mínimamente procesados y a los platos caseros y tradicionales. En América Latina, los datos sobre la venta de alimentos en 13 países muestran que, entre el 2000 y el 2013, las ventas de bebidas azucaradas aumentaron el 33% en promedio, en tanto que

las ventas de snacks ultraprocesados subieron el 56% (114). Las encuestas realizadas en algunos países de esta subregión revelan un consumo elevado de bebidas azucaradas y un consumo limitado de frutas, hortalizas y agua, tendencias que presentan una relación significativa con la obesidad y el sobrepeso en los niños y los adultos. En realidad la oferta del mercado y la poca injerencia de las políticas públicas han determinado que el individuo viva en un ambiente donde las elecciones no son libres y están orientadas a estilos de vida poco saludables por ser los más beneficiosos para la economía.

Actualmente, muchos países de ingresos bajos y medianos están afrontando una “doble carga” de morbilidad o etapa de transición nutricional. Mientras estos países continúan encarando los problemas de las enfermedades infecciosas y la desnutrición, también experimentan un rápido aumento en los factores de riesgo de las enfermedades no transmisibles, como la obesidad y el sobrepeso, sobre todo en los entornos urbanos. No es raro encontrar la desnutrición y la obesidad coexistiendo en el mismo país, la misma comunidad y el mismo hogar (8).

En Chile en la década del setenta existía una alta prevalencia de desnutrición que se erradicó casi totalmente a fines de los ochenta (115). En la década de los noventa esta tendencia se mantuvo y actualmente Chile se encuentra en la etapa de post-transición nutricional, caracterizada por altas cifras de obesidad en todos los grupos de edad, consumo de dietas con mayor contenido de grasa animal, azúcares refinados, sal y alimentos procesados y niveles de sedentarismo elevado propiciando un ambiente obesogénico tanto para adultos como para niños y adolescentes (116). Incluso el ambiente de exposición fetal y en los primeros años hoy es diferente, manifestado por una evolución del peso al nacer, aumentando la incidencia de macrosomía y mayor tendencia a malnutrición por exceso en los primeros años de vida (117). Constituye un caso particular,

porque ha cursado por las fases de transición nutricional a una velocidad como pocos otros (103).

3.4.4 Modelos de abordaje de la Diabetes Mellitus II en este contexto

La atención en salud de la embarazada y el niño en sus primeros años es crucial para el desarrollo de estrategias de prevención efectiva. El embarazo es un período donde se da una mayor cobertura de las mujeres por el sistema de salud y a su vez los contactos se hacen más frecuentes. La embarazada se muestra por lo general más susceptible a los mensajes de salud (118). Estos factores sugieren que el embarazo podría ser un período óptimo para educación e intervenciones nutricionales. Las mujeres embarazadas y los profesionales de salud deben ser conscientes de la importancia de optimizar el control metabólico y tratamiento de complicaciones que se presenten en el embarazo.

La atención médica y nutricional de las personas con DMII es compleja. Las prioridades del tratamiento cuando ya está instalada la enfermedad deben ser revertir la obesidad, lograr cambios en la composición corporal, especialmente reducción del tejido adiposo y preservar la funcionalidad de las células β (1). El impacto del tratamiento nutricional en las personas con diabetes sobre la conducta alimentaria no debe ser subestimado y puede causar disturbios psicológicos. La educación debe incluir enfoques de cambio de comportamiento y debe revisarse regularmente para satisfacer las necesidades constantemente cambiantes (119). El modelo médico tradicional, basado en profesionales de la salud que asumen la responsabilidad por la salud de sus pacientes, a menudo conduce a la frustración tanto para los profesionales como para las personas con DMII (120).

El manejo de la diabetes se encuentra sumergido en determinado contexto y muchas veces se enfrenta de alguna manera al mismo. Este contexto está influenciado por la familia, un sistema social circundante, a menudo deteriorados hábitos alimentarios nacionales, problemas de la presión de los pares, incumplimiento de los tratamientos, necesidad de independencia y autonomía del individuo y el fin último de mantener la calidad de vida (112).

El discurso hegemónico de la Salud pública para enfrentar las enfermedades crónicas se traduce como ausencia de precauciones frente a riesgos públicamente conocidos; una falta de control individual y autodisciplina. Esta manera de interpretar las significaciones morales del actuar conduce al profesional de la salud a una serie de obligaciones y virtudes concretas. El discurso aborda la relación desde un modelo interpretativo que toma al individuo como agente moral capaz de decidir lo mejor para su salud, con la ayuda y acompañamiento del equipo de salud en un afán de protección (121). Se apela a responsabilidades sin considerar que de acuerdo al ambiente en que vivimos, los individuos no son realmente autónomos para elegir su modo de vida ni su alimentación. Cabría plantearse cuál es la posibilidad real que tienen las personas de elegir libremente si están sometidas a un ambiente obesogénico tanto en ámbito familiar, escolar y comunitario. Además, la influencia de los medios (tecnologías de la información, la comunicación y el conocimiento) tienen en la actualidad una gran carga obesogénica.

En lo que respecta a la autonomía, la economía tradicional afirma que los seres humanos somos agentes racionales: ponemos nuestras mentes en algo y lo hacemos porque somos autónomos. La economía conductual dice que no somos realmente tan racionales para nuestros comportamientos. Muchas veces tenemos grandes ambiciones, pero de alguna manera no logramos concretarlas. Buscamos cierto placer ahora por

consumir algún alimento en lugar de un beneficio de tener un aspecto y salud mejor (122). Procesos psicológicos y sociales son parte de los determinantes del consumidor. La definición de Fishbein afirma que las actitudes son predisposiciones aprendidas para responder a un objeto o clase de objetos de una manera favorable o desfavorable (123). Trabajos de Fishbein y Ajzen analizan que las actitudes se consideran multidimensionales, compuestas de elementos afectivos, cognitivos y connotativos que se caracterizan porque los cambios no se dan aislados en una sola dimensión (123).

Es fundamental desde las Políticas Públicas para abordar la DMII que el Estado, en su rol de agente protector, actúe con el consentimiento de la población proponiendo aquellas medidas que sean necesarias y razonables para prevenir los problemas sanitarios. Las políticas que se definan para la protección de la salud de los colectivos necesitan ser aceptadas por los propios beneficiarios, permitiendo que el cumplimiento de las medidas de resguardo valide ejercer un legítimo poder de disciplina y autoridad para que sean efectivas.

Estudios epidemiológicos que cuantifiquen los factores de riesgo en una patología de relevancia como la diabetes son fundamentales para entregar elementos que contribuyan en el diseño de intervenciones específicas destinadas a prevenir en forma precoz la enfermedad. Permiten identificar vulnerabilidad y contribuyen a focalizar las estrategias de prevención para retrasar o minimizar la aparición de enfermedades crónicas en años posteriores. La investigación en poblaciones de adultos jóvenes adquiere especial relevancia, porque constituyen un grupo más susceptible de cambiar conductas y establecer hábitos de vida más saludables (97,98).

3.5 RELEVANCIA DEL PROBLEMA PARA LA SALUD PÚBLICA

Las ECNT son la principal causa de enfermedad y muerte prematura evitable en Chile, así como de la pérdida de años de vida saludables en la población (124). Además de la mayor parte de los costos evitables del sistema de salud y una elevada carga social y económica para el país. Las ECNT cobran aún más relevancia en el contexto de la pandemia actual de coronavirus: la diabetes, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares aumentan el riesgo de padecer complicaciones y morir como consecuencia por COVID-19.

Durante las últimas décadas, los estudios están comprobando que las enfermedades no transmisibles en adultos están asociadas con distintos patrones de crecimiento temprano. Esta teoría viene a rebatir la que aún hoy en día prima en la Salud pública que es el abordaje de los factores de riesgo en el adulto, por tanto los programas de prevención se enfocan en eventos próximos a la aparición de las enfermedades.

Si esta investigación encuentra resultados que demuestren la programación de diabetes desde el útero y el primer año aportará a cambiar la perspectiva de los factores de riesgo. Dado que tendríamos mayor evidencia que los primeros factores de riesgo son en gran parte modificables por el estilo de vida de la generación anterior. Además, que las modificaciones inherentes al estilo de vida deberían promoverse desde el nacimiento y a lo largo de todo el ciclo vital. Y más aún, que la mirada debe ser transgeneracional, especialmente en el caso de las mujeres que son quienes tienen un rol fundamental en la reproducción, por tanto garantizar la óptima salud de las mujeres en edad reproductiva tendrá consecuencias a largo plazo para sus hijos.

La relevancia de realizar esta investigación en Chile es que debido a la velocidad en que se han dado los cambios socioeconómicos y en salud en el país los datos a usar

están pocas veces disponibles en otros estudios. Chile ha cursado por las fases de transición nutricional a una velocidad como pocos países, por tanto es interesante estudiar cohortes que han nacido en diferentes etapas para aportar conocimientos hacia la etiología y el desarrollo de las ECNT (103).

En cuanto a la obesidad, de acuerdo con la ENS de 2010, la proporción del exceso de peso aumentó de 61% en el 2003 a 64,5% en el 2010, siendo mayor en mujeres mayores de 15 años (125). La ENS 2016-2017 aportó los resultados que casi $\frac{3}{4}$ partes de la población adulta presentaba sobrepeso y obesidad. La prevalencia de malnutrición por exceso entre los adultos fue 10% mayor que en la encuesta anterior, 6 años antes (29). Si bien la prevalencia global de malnutrición por exceso es similar entre hombres y mujeres, estas últimas tienen más obesidad en comparación a los hombres (29).

El país ha considerado el problema de la diabetes tanto en el adulto y adulto mayor como en grupos especiales como las embarazadas. Se han incorporado guías clínicas con la finalidad de entregar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para apoyar las decisiones de los profesionales responsables de la atención médica de personas con diabetes para prevenir y/o reducir las complicaciones asociadas a esta condición (27).

La guía clínica de DMII está dirigida al equipo de salud multidisciplinario; médicos generales, enfermeras, nutricionistas, entre otros profesionales en atención primaria, y/o especialistas del nivel secundario de atención, responsables de la atención ambulatoria de las personas adultas con DMII. Esta guía se publicó en 2010 y modificó la anterior, del año 2006, introduciendo cambios basados en la evidencia actualizada. Los principales énfasis, introducidos en la última versión fueron el logro de las metas terapéuticas en forma precoz, el abordaje terapéutico integral y multifactorial para reducir el riesgo cardiovascular global, la efectividad de las intervenciones para lograr cambios en el estilo de vida, la introducción de cambios en el algoritmo terapéutico, incorporando

el uso de metformina junto a los cambios en el estilo de vida desde el diagnóstico, el análisis de evidencia para el uso de nuevas alternativas farmacológicas y la incorporación de cirugía bariátrica en casos calificados (126).

La guía de diabetes y embarazo entrega recomendaciones para el manejo clínico de la mujer con diabetes, tanto para la que tiene diabetes pre-existente como para aquella con diabetes diagnosticada durante el embarazo. Incluye las siguientes áreas temáticas: cuidado preconcepcional, métodos de tamizaje y diagnóstico, control y seguimiento obstétrico, tratamiento médico y nutricional durante el embarazo y parto, vía, momento y manejo del parto, manejo del recién nacido y sus complicaciones y seguimiento en el puerperio. Esta guía se diseñó con el objetivo de apoyar a los equipos de salud con responsabilidad en la atención de las mujeres embarazadas con diabetes en la toma de decisiones clínicas, fomentando las buenas prácticas con un uso eficiente de los recursos. Para esto, se han definido recomendaciones en base a la mejor evidencia científica disponible (27).

Las guías contemplan a las personas que ya presentan la enfermedad, sin embargo, debido a la etapa de transición nutricional en la que el país se encuentra, esto parece no ser suficiente. Se presiente que el impacto, tanto en prevalencia como en carga de morbilidad y social, lejos de disminuir tenderá a aumentar con el tiempo.

También se ha venido trabajando en la prevención de la obesidad en la infancia, sin embargo no ha impactado en el alza de la misma. El país ocupa el 6° lugar mundial en obesidad en menores de 20 años y en el primer puesto en América Latina (127). Esta patología ha crecido rápidamente en los niños, hoy en día, 1 de cada 4 tiene obesidad. El porcentaje de niños con obesidad que comienzan la enseñanza básica casi se duplicó desde los años 90 (83). En población en edad escolar, la prevalencia de obesidad en 1° básico se ha incrementado de un 12,8% en el año 1997 al 23,9% en 2017. El Mapa

Nutricional elaborado por la Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas, del año 2017, muestra las cifras de malnutrición por exceso para los niveles de pre-kinder, kinder, primero básico y primero medio que es 48,8%, 48,8%, 50,3% y 46,1%, respectivamente (128). En los últimos informes también se destaca que el promedio de z-score en obesidad es elevado, indicando que los estudiantes obesos, sobre todo en los tres primeros niveles, se acercan más a la obesidad mórbida que al sobrepeso, lo que hace aún más difícil poder revertir la situación (129-130).

Un cambio de la concepción de las políticas públicas podría estar sustentado por la evidencia que los primeros factores de riesgo son en gran parte modificables por el estilo de vida de la generación anterior. Esta evidencia hará necesario trabajar considerando los factores que inciden en la aparición de DMII desde el nacimiento, a lo largo de todo el ciclo vital y en forma transgeneracional.

4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

4.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El problema a abordar en la presente Tesis Doctoral es que los eventos ocurridos en períodos críticos del ciclo vital, como son la vida fetal y el primer año, condicionan la salud en el mediano y largo plazo. Por tanto, desarrollar estudios que permitan identificar vulnerabilidad contribuirán a focalizar las estrategias de prevención para retrasar o minimizar la aparición de enfermedades crónicas en años posteriores.

La importancia de abordar la diabetes y especialmente en el adulto joven es que la carga de este desorden es enorme. Debido a su creciente prevalencia mundial, los daños que puede hacer sobre muchos órganos son devastadores y los costos directos e indirectos que genera se multiplican (1). La diabetes es la quinta causa de mortalidad y en la mayoría de los países en desarrollo, casi una de cada diez muertes de personas económicamente productivas de entre 35 y 64 años puede atribuirse a la diabetes (131). Además, las comorbilidades asociadas a diabetes, entre ellas, ECV y enfermedad renal, generan discapacidad y muerte prematura (132).

Esta investigación pretende contribuir a las teorías que se están estudiando sobre el riesgo que significa el peso del nacimiento y el crecimiento temprano, junto a factores de etapas posteriores sobre el desarrollo de DMII. Además aportará conocimiento sobre si estas asociaciones se mantienen constantes en individuos que nacieron en la década del 70 y otros nacidos a finales de la década de los 80 y principio de los 90.

Las condiciones sociales han mejorado en muchos países desde principios de los 90 y estos cambios han modificado el patrón de morbilidad, debido a lesión fetal o

desnutrición temprana. Es posible que entre personas nacidas recientemente, el crecimiento y aumento de peso durante la vida fetal y la infancia temprana tendrían un efecto diferente en el patrón de morbilidad a largo plazo. El actual entorno socioeconómico que favorece el desarrollo de la obesidad podría ser más importante que el déficit en la determinación de composición corporal y factores de riesgo de diabetes.

El poder contar con dos cohortes, que hayan estado expuestas a condiciones socioeconómicas diferentes, posibilitará estudiar cómo estos factores determinan cambios en el estado de salud de la población. En la cohorte más reciente, las madres tuvieron mayor exceso de peso en sus embarazos, con recién nacidos con mejor peso al nacer y niños con crecimiento más acelerado en su niñez, seguidos de mayor exposición al exceso de peso posteriormente. Las diferencias, que están muy condicionadas por el ambiente, permitirán comparar los factores de riesgo con la cohorte anterior y aportar información relevante en el entendimiento de la contribución de la injuria fetal y/o la ganancia de peso posterior en la determinación de los factores de riesgo para diabetes en adultos jóvenes.

Es pertinente reconocer que los estudios que buscan asociar eventos tempranos con desenlaces a largo plazo presentan limitaciones, especialmente porque existen variables que están actuando en el largo proceso del desarrollo de enfermedades como la diabetes y que no podemos medir. Sin embargo, los resultados de esta Tesis representarán uno de los pasos iniciales para construir soluciones basadas en evidencia que consideren la epidemiología del curso de la vida y el rol del ambiente. Su importancia además está dada porque en el contexto latinoamericano estos estudios son escasos. En este contexto prevenir la DMII debería ser una prioridad de Salud pública debido a que muchos países latinoamericanos de ingresos bajos y medianos están afrontando una “doble carga” de morbilidad o etapa de transición nutricional y otros están entrando en la post-transición. Se estima que las consecuencias en la diabetes serán mucho más graves que en los países

desarrollados debido fundamentalmente a que estos procesos en Latinoamérica se han dado mucho más rápido. Sumado a esto, los costos de tratamiento de esta enfermedad son altos y perduran en el tiempo y los individuos, las familias y los sistemas de salud tienen dificultades para asumirlos.

4.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto de las medidas antropométricas al nacer y en el primer año de vida, en forma aislada o combinada, sobre alteraciones metabólicas que predicen DMII en adultos jóvenes de dos cohortes de nacimiento?

5 HIPÓTESIS

Las hipótesis a comprobar son las siguientes:

H1. Los individuos con estado nutricional alterado al nacimiento (bajo peso o peso insuficiente al nacer o macrosomía) y crecimiento excesivo u obesidad en el primer año de vida presentan un riesgo incrementado de manifestar alteraciones metabólicas que predicen diabetes.

H2. Los individuos que nacieron a finales de la década de los 80 y principio de los 90 han estado expuestos a mayor peso al nacer y crecimiento excesivo u obesidad en el primer año de vida y presentan un riesgo incrementado de manifestar alteraciones metabólicas que predicen diabetes.

6 OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar la asociación entre medidas antropométricas al nacimiento y en el primer año sobre la presencia de alteraciones metabólicas que predicen DMII en el adulto joven y comparar estos efectos aislados y combinados en dos cohortes de nacimiento.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Caracterizar las medidas antropométricas al nacimiento, en el primer año y la presencia de alteraciones metabólicas que predicen DMII en adultos jóvenes pertenecientes a dos cohortes de nacimiento.
- 2) Analizar en qué medida indicadores de Retraso de Crecimiento Intrauterino se asocian a alteraciones metabólicas que predicen DMII en el adulto joven.
- 3) Evaluar en qué medida la macrosomía se asocia con alteraciones metabólicas que predicen DMII en el adulto joven.
- 4) Identificar la relación entre el crecimiento durante el primer año de vida y alteraciones metabólicas que predicen DMII en el adulto joven.
- 5) Comprobar si existen elementos de interacción y confusión en la edad adulta que asociados a los eventos del nacimiento y primer año de vida modifiquen el riesgo de presentar alteraciones metabólicas que predicen DMII en el adulto joven.
- 6) Comparar la fuerza de asociaciones entre mediciones antropométricas al nacer, en el primer año de vida y alteraciones metabólicas que predicen DMII en adultos jóvenes que

nacieron a finales de la década de los 80 y principio de los 90 con quienes nacieron en la década del 70.

7 MÉTODO

7.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Esta tesis se basó en un estudio de cohorte no concurrente cerrada, para la cual se tomaron observaciones de los participantes al nacimiento, en el primer año y cuando eran adultos jóvenes. Cohorte no concurrente significa que los datos son extraídos simultáneamente de registros al nacer, en la infancia y recopilación actual mediante registros, encuestas y mediciones en la adultez.

Esta investigación tomó como población objetivo individuos participantes en dos estudios longitudinales (Figura 2. Diseño estudio. Etapas). La cohorte 1 fue construida sobre la base de un estudio FONDECYT (N°1010572, año 2001) dirigido por el Dr. Hugo Amigo Cartagena. Está conformada por individuos nacidos entre 1974 y 1978. El objetivo de la investigación fue evaluar factores de riesgo en la primera infancia y en adultos jóvenes para el desarrollo de ECNT (103,104).

La cohorte 2, FONDECYT (N° 1140453 del año 2014) correspondió a un estudio dirigido por el mismo investigador principal. Las personas participantes nacieron entre los años 1988 y 1992. El objetivo fue evaluar efecto de la exposición a mayor peso al nacimiento, ganancia acelerada de peso u obesidad en el preescolar, escolar y adulto sobre la presencia de factores de riesgo cardiovascular en una población de adultos jóvenes en Limache y Olmué y comparar estos efectos a los que se encuentran en una cohorte nacida en el mismo lugar 14 años antes (133).

Figura 2. Diseño estudio



7.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Las comunas donde se emplaza este estudio son zonas semirurales en la Región de Valparaíso, Chile, con bajo nivel de migración y cuyos habitantes mayoritariamente residen y trabajan en la zona.

- Cohorte 1: nacidos entre 1974 y 1978. El marco muestral consistió en 3096 nacidos vivos en el Hospital Santo Tomás entre enero de 1974 y diciembre de 1978, el cual representa 99% de los partos ocurridos en Limache y Olmué durante ese periodo y el 72% del total de partos de madres residentes en aquellas comunas. El método de muestreo fue aleatorio simple del listado de nacimientos, con un criterio padronizado de

reemplazo en caso que el sorteado no fuera ubicado o hubiera algún factor que impidiera incluirlo en el estudio. Se sortearon 1232 personas, 25% de ellas fueron excluidas y reemplazadas por las siguientes razones: fallecimiento, negarse a participar, no ser ubicados, tener alguna enfermedad severa, problemas neurológicos o estar con libertad restringida. En el caso de mujeres que estuvieran cursando embarazo o puerperio, se difirió el momento de la participación a los 6 meses postparto. Con este tamaño de muestra es posible detectar los factores de riesgo previstos, considerando un nivel de precisión de la medida de tendencia central de 3% para las encuestas y de 4% para los exámenes de laboratorio (103,104).

- Cohorte 2: nacidos entre 1988 y 1992. El marco muestral estuvo constituido por personas nacidas entre 1988 y 1992. La población objetivo es la cohorte de nacidos en el Hospital de Limache entre esos años (N= 2650). La selección de la muestra siguió el mismo procedimiento que para los nacidos en el período anterior. La estimación del tamaño de muestra se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson con una transformación de Fisher. Para estos cálculos se utilizó nivel de significancia de 0,05 y potencia de prueba de 80%, hipótesis de dos colas con un coeficiente de correlación de 0,15 entre aumento de peso acelerado durante el segundo semestre de la vida y el aumento de la glicemia en la vida adulta (según información del estudio de los nacidos entre 1974 y 1978). Con este método se calculó tamaño de muestra mínimo, de 343 participantes y teniendo en cuenta una posible estratificación por sexo y ajuste para las variables de interacción en el modelo, el tamaño de muestra debía ser 786 participantes. Con el fin de poder realizar análisis comparativos y multinivel por conglomerados según período de nacimiento y teniendo en cuenta que el grupo de nacidos entre 1974 y 1978 tiene 998 personas, el tamaño de muestra ideal se estableció en 1.000 participantes (133).

7.3 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Los datos se recogieron simultáneamente de registro clínicos al nacer, durante la infancia, la niñez y adultez.

Con finalidad de ordenar cronológicamente las fases del estudio, éste se puede dividir en:

Nacidos entre los años 1974 y 1978:

- Primera etapa recolección de datos: desde el año 2000 al 2002

Nacidos entre los años 1988 y 1992:

- Primera etapa recolección de datos: desde año 2014 al 2017.

A través de métodos de encuesta se recolectaron datos de sexo, nivel socioeconómico, estilos de vida (actividad física, consumo alimentario, de tabaco y alcohol).

Información antropométrica se obtuvo de datos del nacimiento, controles del niño sano y registros hospitalarios de morbilidad durante los primeros años de vida. Durante la edad adulta se ejecutaron las mediciones de altura, peso, porcentaje de grasa corporal, masa magra del cuerpo y pliegues cutáneos.

Muestras de sangre incluyeron análisis de glicemia, insulina y lípidos (colesterol, HDL, LDL y triglicéridos).

Para obtener la información anterior, se utilizaron los siguientes instrumentos o procedimientos:

- Cuestionario de salud para antecedentes de la madre y el niño. Este instrumento se diseñó para recoger información sobre la historia reproductiva de la madre

durante el embarazo (estado nutricional, patologías, salud) y del participante al nacer (semanas de gestación, peso, longitud). También para revisar archivos clínicos de participantes desde los primeros años de vida (peso, altura, patologías, prácticas de alimentación).

- Entrevista salud y sociodemográfica: se utilizó cuestionario estructurado y validado para obtener información sobre características demográficas y socioeconómicas, antecedentes familiares de ECNT, consumo de tabaco, de alcohol, importantes enfermedades y medicamentos y nivel de actividad física.

- Examen físico: incluyó mediciones antropométricas de peso, talla, circunferencia de cintura, pliegues cutáneos, porcentaje de masa grasa y masa magra y presión arterial. Para mediciones antropométricas se utilizó una balanza periódicamente calibrada y un tallímetro armable de columna. Para medición de la altura la técnica utilizada fue que los participantes se paraban descalzos, erguidos y alineados en el plano vertical, con rodillas juntas, hombros en posición de descanso y ligeramente hacia atrás y la cabeza alineada en el plano de Frankfurt. Una cinta flexible se usó para medir circunferencia de cintura. Para porcentaje de masa grasa y magra se utilizó caliper para pliegues cutáneos en la cohorte 1 e impedanciómetro en la cohorte 2.

- Muestras de sangre: la sangre fue extraída de la vena cubital con el participante en posición de descanso. Las muestras fueron posteriormente centrifugadas y congeladas. Luego se transportaban al laboratorio del Departamento de Nutrición de la Universidad Católica, que es un laboratorio con altos estándares de fiabilidad y control de calidad.

Para el control de calidad de estos procesos se entrenó al equipo de trabajo de campo, estandarizándolo en mediciones antropométricas. Además se realizó supervisión constante para verificar calidad y exactitud de datos recolectados. La persona que realizó

la supervisión contaba con experiencia previa en esta tarea y profundo conocimiento del área y de procedimientos de sistematización de registros de los servicios de salud de la zona.

7.4 VARIABLES

Las variables se seleccionaron en base a los antecedentes consultados, pregunta, hipótesis y objetivos de investigación. Para mejor comprensión del diseño del estudio, de la recolección de información de las mediciones de interés para las variables que se incluyeron en la presente investigación, se construyó un esquema ilustrativo que se presenta en la Figura 2.

7.4.1 Variables independientes

Se definieron como variables independientes o exposición de estudio “medidas antropométricas al nacer” y “medidas antropométricas en el primer año”.

El peso al nacer se analizó como una variable continua y también se categorizó. Para el estudio categorizado se seleccionaron las categorías de mayor riesgo: BPN, peso insuficiente y macrosomía al nacimiento.

Las medidas antropométricas en el primer año de vida, se estudiaron como el estado nutricional clasificándolo en bajo peso, emaciado, sobrepeso, obesidad y baja talla. Los lactantes con $LAZ \leq -2$ desvíos estándar (DE) de la referencia de la OMS fueron clasificados como baja talla. Los lactantes con $WAZ \leq -2$ de la referencia de la OMS se clasificaron como bajo peso. Aquellos con $WLZ > 2$ por encima de referencia de la OMS fueron clasificados como con sobrepeso y > 3 DE como obesos. Un lactante cuyo WLZ

era inferior a -2 DE se consideró emaciado y en riesgo de emaciación fue diagnosticado con WLZ <-1 DE (134).

También se estimaron las ganancias de peso y de longitud. Se utilizó un modelado de incremento condicional para evaluar el efecto del aumento de peso y longitud. Las variables condicionales expresan cómo un niño se desvía de su altura o peso esperado, en función de sus medidas anteriores y el crecimiento de la población estudiada. En cada punto de tiempo, la variable condicional representa el crecimiento durante un intervalo de tiempo y un valor positivo representa un aumento de peso o crecimiento lineal más rápido de lo previsto en ese período. Se lograron considerando el tamaño actual (peso o longitud), el peso y longitud al nacer y las medidas anteriores de peso y longitud, y se obtuvieron mediante regresión los residuos estandarizados. Por ejemplo, el aumento de peso relativo condicional a los 6 meses de edad representa el peso relativo desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad. Para estimar la longitud condicional se consideraron la longitud actual y el peso y la longitud anteriores. Por lo tanto, el crecimiento lineal condicional del nacimiento a los 12 meses de edad fue estimado con la regresión del z-score de longitud para la edad a los 12 meses en relación a las mediciones de peso y longitud al nacimiento. El aumento de peso condicional fue estimado con z-score de longitud para edad a esa edad y las medidas previas de peso y longitud (siempre en z-score). Por ejemplo, el peso relativo condicional desde los 0 a los 12 meses fue derivado de la regresión del peso a los 12 meses, peso al nacimiento y altura a los 12 meses. En Anexo 2 se presentan los modelos de regresión lineal múltiple para generar las variables de incremento condicional.

Los datos de peso y longitud al nacer se transformaron a z-score y de igual manera se procedió para los mismos datos durante el primer año, en ambos casos se utilizó el programa ANTRHO versión 3.3.2 para STATA SE/v11.

Para el peso al nacer y la longitud al nacer se contó con los registros históricos de fichas clínicas en las maternidades. En el caso del primer año también se extrajeron los datos de los registros clínicos correspondientes al control del niño sano en centros de atención primaria.

7.4.2 Variable dependiente

La variable dependiente o desenlace de interés es “alteraciones metabólicas que predicen Diabetes Mellitus II”. Estas alteraciones se definen como descompensaciones que influyen progresivamente en la homeostasis de la glucosa provocando como desenlace menor respuesta de las células β del páncreas y su consecuente alteración de la glicemia.

Se midieron las alteraciones metabólicas a través de la RI y la glicemia. Dada las dificultades para estimar la RI planteadas en el Marco Teórico, se consideró medir la misma a través de los 2 índices que muestra buena correlación con el clamp euglucémico y son buenos predictores de aparición futura de la DMII: HOMA-IR, QUICKI. La glicemia se consideró en forma continua y también en categorías. Para las categorías se definieron los puntos de corte en base a los actuales criterios diagnósticos, resultando en 3 grupos: normal, prediabetes y diabetes (5). Para caracterizar la población de estudio y evaluar el poder predictivo de las variables independientes, los grupos de prediabetes y diabetes fueron colapsados en un grupo, de manera de tener un número suficiente de observaciones en la construcción de los modelos estadísticos. Esta decisión estuvo amparada en análisis preliminares realizados a la base de datos donde se encontró una prevalencia de DMII baja, debido a la edad de los participantes.

En el proyecto se pensaba analizar la RI utilizando también SPISE. Durante el análisis preliminar se encontró que la estimación de RI con SPISE sobredimensionaba el fenómeno, por tanto se decidió no incorporar el índice en conjunto con HOMA-IR y QUICKI y realizar un análisis de la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de SPISE en otra publicación.

Los valores de insulina, glicemia, TG y HDL, necesarios todos ellos para operacionalizar la medición de esta variable fueron derivados de la recolección de las muestras sanguíneas. El IMC requerido para construir el SPISE se obtuvo del peso y la talla que son de las mediciones antropométricas que se realizaron a los participantes.

7.4.3 Otras variables

- Sexo: respuesta con respecto al sexo que dan los participantes en la encuesta socio – económica.
- Cohorte: cohorte de nacimiento a la que pertenecen los participantes.
- Tiempo de gestación: semanas de gestación cumplidas al momento del nacimiento.
- IMC en la adultez: relación del peso con respecto a la talla que tienen los participantes al momento de aplicarles las mediciones antropométricas en la adultez.
- Circunferencia abdominal en la adultez: circunferencia de la cintura que presentan los participantes al momento de aplicarles las mediciones antropométricas en la adultez.
- Nivel socioeconómico en la adultez: cuantificación del nivel socioeconómico basado en la escolaridad y ocupación del principal sostenedor del hogar, generando 6 grupos socioeconómicos: bajo, medio bajo, medio, medio alto, alto y muy alto. En esta Tesis, debido a la falta de personas en las dos categorías superiores se trabaja con cuatro

categorías. Método de la Matriz de Estratificación Social propuesta por European Society for Opinion and Marketing Research (ESOMAR), validada en Chile (135).

- Actividad física: veces por semana que las personas declaran realizar actividad física programada, categorizando a la población en 2 grupos: <3 veces/semana y ≥ 3 veces/semana.
- Consumo de tabaco: declaración de las personas en cuanto a ser consumidor actual de tabaco o no.

7.4.4 Definición operacional de las variables de estudio

En la Tabla 1 se despliega en forma completa la descripción de la definición operacional y escalas de medición de las variables del estudio.

Tabla 1. Definición operacional de las variables de estudio

Variable	Definición operacional	Tipo/Escala	Categorías/Unidades de medida
RI	Presencia de RI diagnosticado por al menos HOMA-IR o QUICKI	Categórica dicotómica	1: Si 0: No
Índice HOMA-IR	Estimador que se calcula con la siguiente fórmula: $\text{Glicemia} * \text{Insulina} / 405$	Continua de intervalo	Valores del índice

Índice QUICKI	Estimador que se calcula con la siguiente fórmula: $1/(\log \text{ Insulina} + \log \text{ Glicemia})$	Continua de intervalo	Valores del índice
Índice SPISE	Estimador que se calcula con la siguiente fórmula: $600 \times \text{HDL}^{0,185} / (\text{TG}^{0,2} \times \text{IMC}^{1,338})$	Continua de intervalo	Valores del índice
Glicemia	Glicemia en ayunas tomada de una muestra de sangre venosa	Continua de intervalo	mg/dl
Grupos de glicemia	Glicemia en ayunas: Normal: <100 mg/dl Prediabetes y diabetes: ≥ 100 mg/dl	Catagórica dicotómica	1: prediabetes y diabetes 0: normal
Peso al Nacer	Peso registrado en el carné de salud en el momento de nacer	Continua de intervalo	Gramos
Bajo Peso al Nacer	Peso al nacimiento < 2.500g	Catagórica dicotómica	1: Si 0: No
Peso Insuficiente al nacimiento	Peso al nacimiento <3.000g	Catagórica dicotómica	1: Si 0: No
Macrosomía al nacer	Peso al nacimiento ≥ 4.000 g	Catagórica dicotómica	2: Peso al nacimiento ≥ 4.000 g

			1: Peso al nacimiento <4.000g
Estado Nutricional en el primer año	Diagnóstico nutricional definido por los indicadores: WAZ, LAZ y WLZ	Categoría politómica	Bajo Peso: WAZ<-2DE Emaciado: WLZ<-2DE Riesgo de emaciación: WLZ<-1DE Sobrepeso: WLZ>2DE Obesidad: WLZ>3DE Baja Talla: LAZ<-2DE
Ganancia de peso relativo condicional para la edad	Modelo en Anexo 2: Modelos de regresión lineal múltiple para generar las variables de incremento condicional	Continua de intervalo	Puntaje z
Ganancia de longitud condicional para la edad	Modelo en Anexo 2: Modelos de regresión lineal múltiple para generar las variables de incremento condicional	Continua de intervalo	Puntaje z

Sexo	Clasificación como hombre o mujer	Categórica dicotómica	2: Mujer 1: Hombre
Cohorte	Pertenencia a una de las cohortes de nacimiento estudiadas	Categórica dicotómica	2: Nacidos entre 1988 y 1992 1: Nacidos entre 1974 y 1978
IMC en la adultez	Se calcula dividiendo el peso en kilogramos por la talla en metros al cuadrado.	Continua de intervalo	m/talla ²
Circunferencia abdominal en la adultez	Circunferencia de cintura en cm	Continua de intervalo	cm
Nivel socioeconómico	Clasificación por Matriz de Estratificación Social propuesta por ESOMAR	Categórica politómica	Bajo Medio bajo Medio Medio alto y alto
Actividad física	Clasificación como autorreporte de actividad física programada menor o mayor a 3 veces/semana	Categórica dicotómica	2: < 3 veces/semana 1: ≥ 3 veces/semana
Consumo de tabaco actual	Clasificación como autorreporte de	Categórica dicotómica	1: Si 0: No

	consumo actual o nunca haber fumado o haber abandonado el hábito		
--	--	--	--

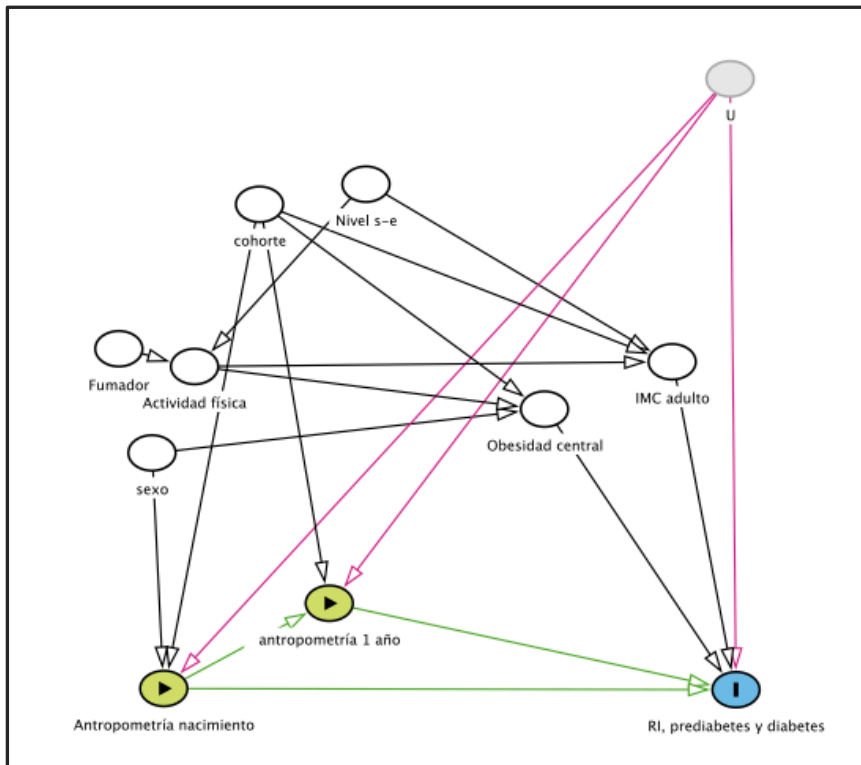
7.5 POTENCIALES SEGOS DEL ESTUDIO

Sesgo de selección: Como todo estudio este presenta posibilidades de encontrarse con sesgos de selección. La no respuesta, por parte de los participantes en un estudio, puede introducir sesgo de selección, siempre y cuando esté relacionada con la exposición o el evento en estudio, es decir, que la tasa de participación sea diferente para expuestos y no expuestos. En la planificación de la recolección de datos del presente estudio se diseñó un plan de contingencia con medidas para encontrar a los participantes seleccionados y para ello se obtuvieron las direcciones del Servicio Electoral de Chile, las que no se encontraron se recurrió a bases del Fondo Nacional de Salud. En caso de que no se ubicara a la persona o hubiera algún factor que impidiera incluirlo en el estudio se estableció un criterio padronizado de reemplazos, buscando mantener la aleatorización. Por otro lado, para conseguir que todos participaran en los 4 momentos de recolección de datos que incluía el protocolo (encuesta socioeconómica, encuesta de salud, mediciones antropométricas y muestras de sangre) se citaban para el siguiente en el mismo momento que se concluía con la etapa previa y se mantenían contactos telefónicos para recordar la cita. Otra medida que dió buenos resultados para facilitar la participación es que en todas las etapas se recogían los datos en los domicilios o lugares de trabajo.

Sesgo de información: Desde que se reconstruyó la exposición de forma histórica se asume un margen de sesgo de información por error de la medición, del registro o ausencia de la información. Sucede lo mismo con la variable tiempo de gestación que también estaba relacionada con el nacimiento. Aunque al tomar los datos de los registros se disminuye la posibilidad de contar con este sesgo.

Sesgo de confusión: Para la estimación del sesgo de confusión se hizo un análisis conceptual a través de gráficos acíclicos dirigidos (GAD), usando el criterio de la puerta trasera y considerando la plausibilidad biológica según la evidencia científica revisada (Figura 3: Grafo acíclico dirigido de las relaciones causales a estudiar). Estas variables presentadas se han seleccionado en base a los antecedentes consultados, pregunta, hipótesis y objetivos de investigación y fueron modeladas en términos de los factores relacionados al curso de la vida que determinarían las alteraciones que predicen DMII o la patología misma. Como este es un estudio en base a datos secundarios, se identificó el conjunto mínimo de variables medidas necesarias para controlar. En la Figura 3, la variable de desenlace es RI, prediabetes y diabetes, mientras la exposición de estudio lo constituye las medidas antropométricas al nacer y en el primer año. Las variables potenciales para controlar el sesgo son: sexo, cohorte de nacimiento. El sesgo de confusión es controlado en el análisis estadístico a través del ajuste en modelos multivariados. Se asume que existe confusión residual.

Figura 3: Grafo acíclico dirigido de las relaciones causales a estudiar



7.6 ESTRATEGIA DE ANÁLISIS:

7.6.1 Análisis exploratorio

En primera instancia y con el fin de asegurar la calidad de la información se realizó análisis exploratorio. Este análisis tuvo el propósito de identificar errores de digitación, limpiar la información, crear nuevas variables, explorar la distribución de las mismas, identificar situaciones que comprometan la robustez y el cumplimiento de supuestos de los test estadísticos. Se cuantificó la magnitud de los valores faltantes en las mediciones y se exploraron posibles patrones y mecanismos de ausencia de estos. Esto se hizo para considerar algún método de imputación de manera de aumentar la potencia del estudio. Se identificaron y trataron los datos *outliers*.

Se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas con el test de Kolmogorov-Smirnov, considerando un $p > 0,05$ para normalidad. Se complementó este análisis con histogramas para visualizar si las variables presentaban distribución similar a la normal.

7.6.2 Análisis descriptivo

Se realizó un análisis descriptivo a través de cálculo de frecuencias y proporciones para variables categóricas. Para variables continuas se determinó media y desviación estándar si la distribución de los datos era normal o mediana y percentiles en caso contrario. En esta parte del análisis se realizó también comparación exploratoria de las variables continuas y categóricas entre grupos. Se utilizaron gráficos (distribuciones de frecuencia, diagramas de dispersión, gráficos de caja e histogramas) para visualizar comportamiento de las variables.

7.6.3 Análisis inferencial

Se procedió en primera instancia a realizar análisis bivariados y luego a analizar a través de modelos ajustados. Las variables que presentaban distribución normal se analizaron con test paramétricos. Las que no cumplían con requisito de normalidad o no cumplían los supuestos básicos de los estadísticos paramétricos se analizaron a través de test no paramétricos. Para identificar asociaciones entre peso al nacer y las alteraciones metabólicas que predicen DMII primer se hizo un análisis bivariado sin ajuste. Luego se examinó esta asociación con modelos ajustados. Igual procedimiento se utilizó para crecimiento en el primer año.

Se estimó la asociación entre peso al nacer, crecimiento en primer año de vida y alteraciones metabólicas que predicen DMII a través de modelos de regresión lineal, controlando variables de confusión e interacción como cohorte de nacimiento, nivel socioeconómico, actividad física, obesidad abdominal y tiempo de gestación. Cuando la variable dependiente se categorizó se emplearon modelos lineales generalizados.

Se hizo análisis multivariado por cohorte de nacimiento intuyendo que personas de la misma cohorte pueden ser similares entre sí, en relación a la variable dependiente. En otras palabras, personas con similar periodo de nacimiento pueden tener diferente probabilidad de presentar alteraciones metabólicas que predicen DMII o la propia patología según si están expuestas a ambientes relacionados con la etapa de la transición nutricional en la que les toca vivir. Este fenómeno contextual se expresa como agrupamiento individual del *outcome* dentro de cohortes. Es decir, una porción de las diferencias de probabilidad de presentar el *outcome* entre las personas puede ser atribuible a las cohortes de nacimiento. Las alteraciones metabólicas que predicen DMII dentro de una cohorte deberían ser semejantes (en comparación con personas de la otra cohorte),

esto es debido probablemente a que determinantes de la patología están directamente relacionados con el entorno contextual, o que se están produciendo procesos sociales que determinan un comportamiento similar en cuanto a los factores de riesgo para DMII.

Los análisis se realizaron utilizando el software STATA (versión 14.0) y SPSS (versión 22.0). Los test de significancia fueron ejecutados a dos colas.

8 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio considera los principios éticos básicos para estudios con seres humanos y que a continuación se detallan:

- Respeto por las personas, explicación previa a la aceptación a participar en qué consiste la investigación, qué acciones implica de su parte y el manejo de la información.
- Entrega de documento de consentimiento informado a todos los participantes de esta investigación. Los participantes firman un formulario de consentimiento informado si decide participar.
- La información obtenida será utilizada sólo para fines de esta investigación.
- Se deja claro a los participantes que la información es totalmente confidencial, y que la participación en el estudio es voluntaria.
- Los participantes pueden negarse a contestar cualquier pregunta o negarse a proporcionar una muestra de sangre.
- Los participantes que ofrecen una muestra de sangre reciben los resultados de las pruebas, explicadas por un miembro del equipo de investigación.

- Se realizará divulgación de los resultados a la autoridad sanitaria de la región, a la comunidad científica y se abogará para que la población tenga acceso a los resultados de interés público.
- El proyecto cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (Anexo 3: Aprobación Comité de Ética).

9 RESULTADOS

9.1 ARTÍCULO 1

Este primer artículo de la Tesis doctoral analiza cuantitativamente el desarrollo de alteraciones metabólicas que predicen DMII en relación con el peso de nacimiento.

Association of birth weight with dysglycemia and insulin resistance in young adults from two cohorts in Chile

Authors:

Pereyra González, Isabel

López_Arana, Sandra

Mattei, Josiemer

Abstract

Objective: This study examined whether birth weight is associated with dysglycemia and insulin resistance among young adults.

Design: Data from the ongoing Intergenerational Limache Cohort study was analysed. The exposure was birth weight classified as low (below than 2,500g), insufficient (between 2,500g and 3,000g), normal (between 3,000g and 4,000g) and macrosomic

(more than 4,000g) and the outcomes were dysglycemia and insulin resistance (IR). Multivariate logistic regressions were calculated to obtain adjusted OR for dysglycemia and IR by birth weight after adjusting for possible confounders.

Setting: Valparaiso urban and rural region, Chile.

Participants: A probabilistic sample of 1947 individuals (aged 22 to 28 years) that belong to two birth cohorts evaluated 15 years apart (Cohort 1, born between 1974-1978, and Cohort 2, born between 1988-1992).

Results: Birth weight was negatively associated with IR and dysglycemia (prediabetes and diabetes) in adulthood, after adjustment for confounding variables (odds ratio [OR]: 0.76 (95% confidence interval [CI]: 0.61-0.94), OR: 0.72 (95% CI: 0.60-0.89) for IR and IR plus dysglycemia, respectively). Our results differ by sex, the OR, 95% CI for IR plus dysglycemia for males was 0.72 (95% CI: 0.51-0.99) and for females was 0.77 (95% CI: 0.60-1.01). We observed in cohort 2 that birth weight was negatively associated with IR (OR: 0.73 (95% CI: 0.56-0.99) and with IR plus dysglycemia in adulthood (OR: 0.72 (95% CI: 0.54-0.96), while associations were not significant in Cohort 1. Birth weight less than 3,000g (Cohort 2) was associated with 1.40 (95% CI: 1.01-1.95) higher likelihood of IR plus dysglycemia.

Conclusion: Participants with low birth weight had a higher likelihood of IR and dysglycemia, with heterogeneity in these relationships across populations and by gender, independent of nutritional status, hyperlipidemia and physical activity at adult life. Both low and insufficient birthweights were associated with increased dysglycemia likelihood in Cohort 2 (born between 1988-1992).

Keywords: birth weight, diabetes mellitus, dysglycemia, insulin resistance, young adults

Introduction

The prevalence of non-communicable diseases (NCDs), such as type 2 diabetes mellitus (DM2) has reached epidemic proportions worldwide. In the natural history of the disease, there are three developmental stages: compensator hyperinsulinemia, pre-diabetes and diabetes. First, insulin resistance (IR) is present, but the β cell mass retains the ability to synthesize insulin in adequate amounts for metabolic requirements. Secondly, pre-diabetes arises and it is characterised by fasting plasma glucose higher than 100 mg/dL but less than 126 mg/dL. Thirdly, disorders of carbohydrate metabolism are manifested, and fasting plasma glucose at any time of the day is higher than 126 mg/dL (1–3).

The recognition of IR in persons at risk for diabetes is important in order to implement preventive measures, since diabetes causes major health care costs and burden for the patient. The standard technique for assessment of insulin sensitivity is the hyperinsulinemic euglycemic clamp (4). However, although clamp technology has been applied to the study of insulin sensitivity and insulin secretion, it is time consuming and difficult to apply in epidemiological studies. Several non-invasive measurement techniques have been proposed, such as the quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) and the Homeostasis Model Assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index and each correlated reasonably well with clamp techniques (5). The HOMA-IR approach, introduced by Matthews et al., has been widely used in clinical research to assess insulin sensitivity (6). However, reported values of individual variability may be as high as 30%, due to pulsatile secretion of insulin and the influence of stress or exercise (7). In addition, cut-off values for the definition of insulin resistance vary widely (8). The QUICKI is another parameter to calculate IR, it has a better correlation with the hyperinsulinemic euglycemic clamp than HOMA-IR and a lower coefficient of variation (9). Nevertheless, QUICKI shows higher variability among men compared to women (7).

For DM2 most studies were conducted in older adults and findings were based on prevalence data which do not account for the time of diabetes onset (10). Furthermore, a number of well-known studies only analysed factors associated with lifestyles, however, these have not been able to explain more than 50% of the variation between individuals (11). Over the past 25 years, research has shown that this is not the only possible explanation (11,12).

Early determinants of health may be a possible mechanism contributing to risk of NCDs. Specifically, poor nutrition in the first years of life result in high risk of chronic diseases associated with an alteration of body composition (13,14). Being born small for gestational age (SGA) was inversely associated with lean mass in adulthood; possible explanations are related to the preferential restriction of skeletal muscle growth that occurs during growth restriction (13). It seems to be clear that undernutrition in critical periods has an impact in the development of β cells of pancreas, which would lead to β -cell failure and the development of DM2 (15).

Using a life course perspective, it has been reported that birth weight, breastfeeding, nutritional status and early growth are associated with later DM2 (16–21). Previous evidence suggests that birth weight had differential effects on early-onset (age < 40 years) DM2. In 2019, Olaiya et al observed both low and high birth weights were associated with increased type 2 diabetes risk during adolescence (aged 10-19 years) but a negative linear effect in young adults (aged 20–39 years) (10). In other studies, low birthweight (but not high birthweight) was associated with greater DM2 risk (22,23).

Nonetheless, it remains to be determined how the associations between birth weight and DM2 risk operate during various periods of nutrition and epidemiological transition, when shifts in the agricultural system and food retail from traditional to modern food systems occur concomitant to increases in prevalence of chronic disease (24). In

particular, Chile has had unique phases of epidemiological and nutritional transition (25). In the 1970s there was a high prevalence of child undernutrition that was eradicated in the late 1980s. Currently, like developed countries and many developing countries, Chile is in the post-transition and the nutritional status of the population is characterized by high prevalence of obesity in all age groups, DM2, and cardiovascular disease, particularly for people at low socio-economic levels (26). In the last three decades, Chile underwent a rapid nutritional transition, with increasing Western dietary patterns and inactive lifestyles (27–29).

Thus, this study aimed to investigate the association of birth weight with dysglycemia and insulin resistance among young adults residing in Chile. Based on the evidence, we hypothesized that low birth weight is associated with IR and dysglycemia. We also hypothesized that low birth weight is associated differentially with IR and dysglycemia, according to sex and by cohort, as there are factors associated at sex such as differences in the distribution of adipose tissue, or differences in fat mass for a given level of BMI, and there are differences between birth cohorts related to the stage of nutritional transition, dietary patterns and lifestyles. We conducted this analysis in a cohort of young adults from the Intergenerational Limache Cohort, cohort of newborns in Limache and Olmué in Chile in the years 1974-1978 and 1988-1992, at two different stages of the nutrition transition.

Materials and methods

Study design

This is a population cohort study of individuals living in the urban and rural areas of the municipalities of Limache and Olmué, Chile. A non-concurrent longitudinal design was used in the study. Limache and Olmué are located in Valparaiso region, relatively near to the capital city of Santiago, with a total population of 63,637 inhabitants and a

Human Development Index (HDI) of 0.726 in Limache and 0.712 in Olmué (30,31). The LIMACHE BIRTH COHORT study recruited 1232 people, randomly selected, born in 1974-1978 (cohort 1) and 1078 people born in 1988-1992 (cohort 2). There were the offspring of women residing in the municipalities of Limache and Olmué. The cohort 1 was initially evaluated between 2001 and 2003 when the participants were aged between 22 and 28 years. The data collection in cohort 2 was carried out from 2015 to 2018 and followed the same procedures. Further details on the study methodology have been published elsewhere (25,32).

In the current study the data of both cohorts were pooled. Exclusion criteria were people with missing data for birth weight, fasting plasma glucose (FPG), or fasting insulin. The final sample was 1947 study participants.

Birth weight. Trained personnel collected data from the birth records of participants at primary care centres. Birth weight was classified as low (below than 2,500g), insufficient (between 2,500g and 3,000g), normal (between 3,000g and 4,000g) and macrosomic (more than 4,000g). Suboptimal birth weight was considered when birth weight was low or insufficient.

Outcome variables. The outcomes were evaluated in adulthood, at a mean age of 24.7 years. Blood sample was obtained following a 12-h fast. An enzymatic colorimetric method (GOD/PAP, Human Diagnostic, Germany) was used to record blood glucose levels. Additionally, insulin was determined by radioimmunoassay. IR was defined by an HOMA-IR (fasting insulin($\mu\text{U/ml}$) * fasting plasma glucose (mg/dL)/405) (more ≥ 2.6) or by QUICKI ($1/[\log(\text{fasting insulin } (\mu\text{U/ml})) + \log(\text{fasting plasma glucose (mg/dL)})]$) (< 0.33) (7,33). The FPG was used to diagnose diabetes (≥ 126 mg/dL) and prediabetes (100–125 mg/dL) (34). Dysglycemia was defined as FPG ≥ 100 mg/dL.

Covariates.

Trained nutritionists collected the measurements following standard protocols. Height, weight, and waist circumference (WC) were measured in the same way in the two cohorts. Body mass index (BMI) was defined as kg/m^2 . Adults were weighed to the nearest 0.1 kg using calibrated electronic scales (SECA Weight Plate), standing height was measured to the nearest 0.1 cm using calibrated SECA Portable Stadiometer, and the measurements of WC were done at the midpoint between the lower margin of the least palpable rib and the top of the iliac crest, using a stretch-resistant tape (25). Participants were weighed and measured while wearing light clothing.

According to World Health Organization the cut-off for abdominal obesity was WC >102cm in males and >88cm in females (35). The cut-off for BMI was < 25 kg/m^2 for normal weight and $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ for excess weight (overweight (OW) and obesity) (36).

There were differences in the assessments about body fat between cohorts, in cohort 1 were used skinfolds thickness measurements and in cohort 2 bioimpedance. We decide to use only BMI and WC to study body composition because these measurements were the same in both cohorts. This procedure, however, is not without limitations, probably we lose other accuracy information of body composition.

HDL-c was measured by precipitation according to the technique of Seigler and Wu and triglycerides were measured using enzymatic methods (HUMAN factor, Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica, Germany). Based on the revised International Diabetes Federation, high triglycerides were defined as $\geq 150 \text{ mg/dL}$, and low HDL-c as < 40 mg/dL in men and < 50 mg/dL in women (37).

Socio-economic status (SES) was defined based on schooling and occupation of the head of household, generating 6 socioeconomic categories. This classification was based on Social Stratification Matrix method proposed by the European Society for Opinion and Marketing Research (ESOMAR), validated in Chile (38). In this study, due

to the lack of people in the two upper categories, we classified SES within four categories: i) very low; ii) low; iii) middle, and iv) high.

Adults self-reported physical activity was categorised into two groups (<3 times a week/ \geq 3 times a week); smoking was categorised into two groups (current non-smokers/current smokers). There were differences in the assessments about behavioural measures among cohorts. First, in cohort 2, in order to increase the comparability of level of physical activity, a detailed and specific enough coding of the specific activities was used. Second, in cohort 2 there were more categories in smoking than in cohort 1. However, for this study we assessed questions or measurements that were done in the same way. In the case of physical activity, it was the frequency more or less than 3 times a week, for tobacco use if the individual currently smoke.

Data analyses

In the statistical analysis, the normality was initially checked using the Kolmogorov-Smirnov test for continuous variables. Statistical analysis included Student's t test and Wilcoxon's rank-sum test for comparison of median values of anthropometric and metabolic variables. The χ^2 test was used for comparison of categorical variables.

The analyses were performed with birth weight as a continuous variable to get the effect across the whole birth weight range, as well as with birth weight divided into four categories (low, suboptimal, normal, and macrosomic) to get the estimates in various parts of the range. In the latter case, the normal category was used as a reference group.

First, we performed linear regression analysis to evaluate the association between independent variable (i.e. birth weight) vs. the dependent variable (i.e. QUICKI, FPG, HOMA IR), as continuous variables. As a first approach to determine the mathematical relationship between the variables, we created a simple scatter plot. The scatter plot

showed that the relationships had a curvature, suggesting quadratic models as a best fit (Fig. S1a, b and c in the Supplementary Appendix).

Associations between birth weight and IR defined by either HOMA-IR or by QUICKI, and elevated FPG were assessed using logistic regression to estimate odds ratio (OR) and 95% confidence intervals. We controlled for biological variables (sex, tryglicerides, and HDL-C), abdominal obesity, physical inactivity, and birth cohort as possible confounders. Preliminary analysis showed that additional potential confounders, including socio-economic variables, current obesity, and tobacco use, produced no notable differences in the OR compared with our more parsimonious models (data not shown).

Interaction terms were tested to examine whether the association of birth weight with adult IR or elevated FPG differed by sex and by birth cohort. In both cases the interaction were statistically significant (sex $p=0.03$; birth cohort $p=0.001$) and, therefore, we stratified the analysis. Furthermore, we tested interactions for physical activity, tryglicerides, and HDL-c but these were not statistically significant at α level of 0.05.

Statistical significance level was defined by a p value (α) of <0.05 . Data analysis was performed using Stata (version 13.0).

Ethical aspects

Young adults were invited to participate in the study and asked to sign the informed consent form prior to data collection. The study protocol was approved by the Ethic Committee of Faculty of Medicine at University of Chile and carried out by Department of Nutrition, with the support of Wellcome Trust and the National Research Fund of Chile (Fondecyt). All surveys used a similar methodology (25).

Results

Mean age of participants was 24.7 years old, and 56.3% were women. In relation to birth weight, approximately 7.2% of participants had low birth weight (LBW) (9.1% in cohort 1 and 5.3% in cohort 2), and 5.7% had been born macrosomic (4.3% in cohort 1 and 7.3% in cohort 2). The prevalence of insufficient birth weight was observed in more than a quarter of the members of cohort 1 and one fifth in cohort 2. The distribution in categories of birth weight was different among the two cohorts ($p < 0.001$).

The median of BMI was 25.6 kg/m², Inter-Quartile Range (IQR): 22.6-28.7; 44.8% of participants were normal weight or underweight, 34.3% were overweight, and 20.9% were obese. The prevalence of excess weight (overweight and obesity) was higher in participants of cohort 2 than cohort 1 (61.9% vs. 48.8%, $p < 0.001$). Abdominal obesity was 37.4% among participants from cohort 1 and 53.2% in cohort 2. Overall, in the total sample the median of FPG was 85.2 mg/dL, IQR: 79,7mg/dL - 90,7mg/dL and fasting insulin 10.5 μ U/ml (IQR: 7.4 μ U/ml – 13.6 μ U/ml), without differences between cohorts. Participants classified as ‘dysglycemic’ were 5.1% (IC 95%: 4.1%-6.1%). Using the American Diabetes Association cut-offs, the prevalence of prediabetes was 4.6% (IC 95%: 3.6%-5.5%) and diabetes 0.5% (IC 95%: 0.2%-0.8%). Overall, the median of HOMA-IR was 2.2, IQR: 1.5-2.9 and the mean of QUICKI 0.34 \pm 0.03. In this study, the prevalence of IR was (36.6%, 95% confidence interval [CI]: 34.4%-38.9%) when we combined IR plus dysglycemia the prevalence increased to 37.9% (95 % CI: 35.7%-40.0%). Detailed characteristics of the study population can be seen in Table 1.

Birth weight was not associated with IR and dysglycemia without adjustment for biological, anthropometric, and lifestyles factors (Table 2). After adjustment for sex, abdominal obesity, triglycerides, HDL-c, physical activity, and cohort (total sample), birth weight was inversely associated with IR (OR: 0.76; CI 95%: 0.61, 0.94) and IR plus dysglycemia (OR: 0.72; CI 95%: 0.60, 0.89).

In models stratified by sex that included adult IR and dysglycemia with or without adjustment for waist circumference, physical activity, tryglicerides, HDL-c and birth cohort (Table 2), birth weight was unrelated to IR and dysglycemia in females. For males, there was association between birth weight and IR plus dysglycemia. The OR for birth weight and IR plus dysglycemia was 0.72 (95% CI: 0.51-0.99). Overall, each kilogram increase in birth weight was associated with a 39% (95% CI: 10%-96%) lower probability of IR and dysglycemia combined.

For cohort 1, those born with less weight experienced a higher likelihood of had IR, but this association was not statistically significant. In cohort 2, IR and IR plus dysglycemia were associated with birth weight; those born with more weight experienced lower likelihood for IR (OR:0.73; 95% CI: 0.56-0.99) and for IR plus dysglycemia (OR:0.72; 95% CI: 0.54-0.96). There was also a statistically significant association when the analysis was done by grouping the birth weight with the cut-off point of 3.0 kg. Among LBW plus insufficient birth weight the association was significantly related with IR plus dysglycemia (OR: 1.40, 95% CI: 1.01-1.95). There was no association of macrosomia with adult IR and dysglycemia (data not shown).

Discussion

In the current study we found a negative relationship between birth weight and indices of IR and dysglycemia, adjusted for sex, waist circumference, physical activity, triglycerides, HDL-c, and cohort. Our results differ by sex, among women, there was not a significant association. Independent of biological variables, abdominal obesity and physical activity, birth weight was negatively associated with IR plus dysglycemia, among participants of cohort 2. Moreover, when birth weight was modeled as separate clusters of LBW plus insufficient and normal birth weight, birth weight less than 3,000g tended to be a stronger determinant of IR plus dysglycemia.

The study confirms the low prevalence of prediabetes and diabetes among young adults in Chile. Glycemic status and prevalence of impaired fasting glucose and diabetes were similar to other studies with a similar design of follow participants from childhood into adulthood, comparable age population and analogous status of epidemiological transition, but HOMA-IR and IR were higher (33,39,40). The study also highlighted the high prevalence of overweight and obesity and abdominal obesity especially among those who were born more recently. Although the participants of this study have not prediabetes and diabetes due probably at their young age, much of the rise in the burden of cardiometabolic conditions in the adult population has been strongly linked to rises in obesity (41,42). Within one or two generations, Chile has undergone important demographic, social, and economic changes leading to an epidemiologic and nutritional transition (43). This transition has resulted in what is known as the “double burden of malnutrition” at the individual, household and community level. In fact, obesity is now the most prevalent nutritional disease among children; its prevalence has tripled over the past 15 years (44). Children exposed to the double burden have higher exposures, to ever more common obesogenic environments, at higher doses and for longer durations than in the past (41,43).

These findings show that patterns of in utero weight gain are associated with adult dysglycemia and IR, while also documenting heterogeneity in these relationships by gender and across populations. Participants who had less birth weight and had born between 1988-1992 had a likelihood of dysglycemia that was higher than participants who had born in the decade of 1970s. Possible explanations of differences among cohorts may be linked to differences in young adults who were born and grew in an epidemiological and nutritional transition and those who were born in transition and

became adults in the post-transition period. Economic development of Chile, rural–urban migration and rapid urban growth have occurred during this period. Diet and physical activity patterns have also changed; a significant increase in the consumption of energy dense (high fat and/or sugar) and nutrient-poor foods as well as new household, school and community food environments and a progressively sedentary population (44,45). In the last three decades, Chile underwent a remarkable nutritional and epidemiological transition, resulting in high prevalence of obesity, DM2 and cardiovascular disease (27). Large studies from Brazil, India and Finland, of youths exposed to early malnutrition followed by subsequent excess nutrients, demonstrated greater risk for several metabolic conditions as impaired glucose tolerance (46–48).

In the current study, the relationship of IR and dysglycemia with birth weight was statistically significant for males but not for females. The reason for this apparent sex difference is unclear. Another study in Chilean population found differences in the prevalence of obesity and excess weight in women compared with men, while men population had a higher prevalence of overweight than women (26). Because overweight, obesity and sedentary lifestyles increases the risk of DM2, the attenuation of the association of birth weight with overweight, obesity and sedentarism may explain the lower protection of birth weight among adults females (49). Differences between women and men in the relative risk of obesity and diabetes per standard deviation increase of BMI were also found in a meta-analysis study conducted by Abdullah et al. (49). Potential explanations include differences in the distribution of adipose tissue or differences in fat mass for a given level of BMI (50).

Our results suggest that low and insufficient birth weight (independent of sex, waist circumference, physical activity and blood lipids) promotes adult IR and

dysglycemia, in participants of cohort 2. Differences between insufficient birth weight and normal birthweight in the odds ratio of IR were also found in Chilean children with a mean age of 11 years by Mardones et al (51). Insufficient weight is also a risk factor for infectious diseases, mortality during the first year of life, stunting, and short stature in adolescents (23,24). The importance of insufficient weight also lies in its high frequency, as in this study, which is one-quarter of the population. However, less studies have also been published that have focused newborns whose weight at birth was between 2,500 and 3,000 grams (23). The data highlight the importance of estimating the potential long-term consequences of insufficient birth weight. It may be assumed that many of these children suffer some degree of intrauterine growth restriction, possibly during the last weeks of pregnancy, when weight gain is usually higher.

This study has several strengths. First, data were a sample size representative for semirural and urban environments within the context of the current epidemic of NCDs in Chile. The external validity of these data to places similar to Limache can also be a strength. We note that the prevalence of prediabetes, diabetes, IR and obesity reported herein are similar to those reported from comparable urban and rural cohorts of developed countries (52). Among the strengths of our study is the assessment of the variables. Our main exposure and outcomes measurements do not rely on self-reported information but on clinical measurements, blood sample of biomarkers, and health records of birth weight. Another strength is that the data were collected by trained personnel for this purpose and standardized procedures were followed. Our models were adjusted for several important confounders assessed with validated tools; future studies should consider potential mediators in the birth weight and IR and dysglycemia, such as nutritional status at life course stages and changes of diet.

Nonetheless, some limitations should be considered. First, physical activity, tobacco use, and body composition were assessed differently in the two cohorts. However, for this study we assessed questions or measurements that were done in the same way across cohorts. In addition, the missing values for certain variables reduced our sample size and therefore our statistical power. Finally, we cannot rule out the possibility that birth weight may not reflect intrauterine nutritional factors. Although it has been estimated that approximately 50% of birth weight is determined by inheritance and some experimental data suggest that birth weight may not reflect intrauterine nutritional factors, it remains the most commonly used proxy for fetal malnutrition (53). Therefore, a limitation of our study, shared with others who have studied the same topic, is that it is assumed that birth weight is a reflection of nutrition in fetal life.

In conclusion, the recognition of IR in persons at risk for diabetes is important in order to implement preventive measures, since diabetes causes major health care costs and burden for the patient. We report a novel finding of effect of suboptimal birth weight on metabolic alterations that belongs to the first stages of the natural history of the DM2 in young adults born in a period of epidemiological and nutrition transition and grew in post-transition. These findings emphasise the need to improve birth weight to prevent or delay diabetes in new generations. Future studies using longitudinal measures of both nutritional status, breastfeeding, diet at different stages, and early determinants of DM2 (IR and dysglycemia) are needed to expand the findings of this study and examine the extent to which different variables mediate the relationship.

References

1. Arslanian S a, Bacha F, Saad R, Gungor N. Family History of Type 2 Diabetes Is

- Sensitivity and an Impaired Balance Between Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in White Youth. *Diabetes Care*. 2005;28(1):127–30.
2. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. *Lancet* [Internet]. 2011;378(9786):169–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60614-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60614-4)
 3. Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(3):638–44.
 4. Göbl CS, Bozkurt L, Tura A, Pacini G, Kautzky-Willer A, Mittlböck M. Application of penalized regression techniques in modelling insulin sensitivity by correlated metabolic parameters. *PLoS One*. 2015;10(11):1–20.
 5. Timoteo AT, Miranda F, Carmo MM, Ferreira RC. Optimal cut-off value for homeostasis model assessment (HOMA) index of insulin-resistance in a population of patients admitted electively in a Portuguese cardiology ward. *Acta Med Port*. 2014;27(4):473–9.
 6. Van Der Aa MP, Knibbe CAJ, Boer A De, Van Der Vorst MMJ. Definition of insulin resistance affects prevalence rate in pediatric patients: A systematic review and call for consensus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(2):123–31.
 7. Henríquez S, Jara N, Bunout D, Hirsch S, de la Maza MP, Leiva L, et al. Variability of formulas to assess insulin sensitivity and their association with the Matsuda index. *Nutr Hosp* [Internet]. 2013;28(5):1594–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24160221>
 8. Shakeri H, Khoshi A, Kaffash Bajestani M, Farahi A, Javadzadeh MS, Hosseini Z, et al. Association of IRS1 Gly971arg gene polymorphism with insulin resistance in Iranian newly diagnosed diabetic adults. *Acta Endocrinol (Copenh)*.

- 2019;15(3):317–22.
9. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2402–10.
 10. Olaiya MT, Wedekind LE, Hanson RL, Sinha M, Kobes S, Nelson RG, et al. Birthweight and early-onset type 2 diabetes in American Indians: differential effects in adolescents and young adults and additive effects of genotype, BMI and maternal diabetes. *Diabetologia.* 2019;62(9):1628–37.
 11. World Health Organization. *The World Health Report 2002. Reducing Risks, promoting healthy life.* Geneva; 2002.
 12. Van Lieshout RJ, Boyle MH, Saigal S, Morrison K, Schmidt LA. Mental Health of Extremely Low Birth Weight Survivors in Their 30s. *Pediatr Res [Internet].* 2015 [cited 2017 Jul 13];135(3):452–9. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/ca5c/57404c5a75b0bd41ec366fee89a3e9d3a8eb.pdf>
 13. Brown LD. Future Metabolic Health. *J Endocrinol.* 2014;221(2):1–27.
 14. Batty GD, Calvin CM, Brett CE, Čukić I, Deary IJ. Childhood Body Weight in Relation to Cause-Specific Mortality: 67 Year Follow-up of Participants in the 1947 Scottish Mental Survey. *Medicine (Baltimore) [Internet].* 2016 Feb [cited 2017 Jul 13];95(6):1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26871765>
 15. Langley-Evans SC, McMullen S. Developmental origins of adult disease. *Med Princ Pract.* 2010;19(2):87–98.
 16. Langley-Evans SC. Developmental programming of health and disease. *Proc Nutr*

- Soc [Internet]. 2006;65(1):97–105. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16441949>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1885472>
17. Gillman MW, Davey-Smith G, Whincup PH, Owen CG, Cook DG, Martin RM. The effect of breastfeeding on mean body mass index throughout life: a quantitative review of published and unpublished observational evidence. *Am J Clin Nutr.* 2018;82(6):1298–307.
 18. Horta BL, Victora CG. Long-term health effects of breastfeeding: a systematic review [Internet]. World Health Organization. 2013. 74 p. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198630>
 19. Horta BL, de Lima NP. Breastfeeding and Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Diab Rep.* 2019;19(1):1–6.
 20. Carolan-Olah M, Duarte-Gardea M, Lechuga J. A critical review: early life nutrition and prenatal programming for adult disease. *J Clin Nurs.* 2015;24(23–24):3716–29.
 21. Berends LM, Fernandez-Twinn DS, Martin-Gronert MS, Cripps RL, Ozanne SE. Catch-up growth following intra-uterine growth-restriction programmes an insulin-resistant phenotype in adipose tissue. *Int J Obes* [Internet]. 2013;37(8):1051–7. Available from:
<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ijo.2012.196>
 22. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth Weight and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol.* 2007;165(8):849–57.
 23. 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 - J Am Med Assoc.*

- 2008;300(24):2886–97.
24. Popkin BM. Nutrition Transition and the Global Diabetes Epidemic. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2015 Sep 26 [cited 2017 Jul 13];15(9):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209940>
 25. Amigo H, Bustos P, Zumelzú E, Rona RJ. Cohort profile: The Limache, Chile, birth cohort study. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2017 Jul 13];43(4):1031–9. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dyt091>
 26. Mujica-Coopman F, Navarro-Rosenblatt D, López-Arana S, Corvalán C. Nutrition status in adult Chilean population: economic, ethnic and sex inequalities in a post-transitional country. *Public Health Nutr*. 2020;2016(7):1–12.
 27. Burrows R, Correa-Burrows P, Reyes M, Blanco E, Albala C, Gahagan S. High cardiometabolic risk in healthy Chilean adolescents: associations with anthropometric, biological and lifestyle factors. *Public Health Nutr* [Internet]. 2016;19(03):486–93. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1368980015001585
 28. Cediel G, Reyes M, Da Costa Louzada ML, Martinez Steele E, Monteiro CA, Corvalán C, et al. Ultra-processed foods and added sugars in the Chilean diet (2010). *Public Health Nutr*. 2018;21(1):125–33.
 29. Díaz-Martínez X, Petermann F, Leiva AM, Garrido-Méndez A, Salas-Bravo C, Martínez MA, et al. No cumplir con las recomendaciones de actividad física se asocia a mayores niveles de obesidad, diabetes, hipertensión y síndrome metabólico en población chilena. *Rev Med Chil*. 2018;146(5):585–95.
 30. PNUD Chile. SERIE DH S | en Chile [Internet]. 2000 [cited 2019 Jun 13]. Available from: <http://desarrollohumano.cl/idh/category/serie-dh-s/>

31. INE. Censos de Población y Vivienda 2002 y 2017 [Internet]. Instituto Nacional de Estadísticas Chile. 2018 [cited 2019 Jun 16]. Available from: <https://reportescomunales.bcn.cl/2017/index.php/Limache/Población>
32. Amigo H, Ale D, Varela N, Peruga A, Bustos P. Patrón de tabaquismo y nivel socioeconómico en dos cohortes de adultos jóvenes. *Rev Med Chil.* 2018;146(2):168–74.
33. Bustos P, da Silva AAM, Amigo H, Bettiol H, Barbieri MA. Metabolic syndrome in young adults from two socioeconomic Latin American settings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(8):581–9.
34. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(January):S11–24.
35. World Health Organization. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio Report of a WHO Expert Consultation. World Health. Geneva; 2011.
36. World Health Organization (WHO). Obesidad y sobrepeso [Internet]. World Health Organization. 2016 [cited 2020 Mar 16]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
37. International Diabetes Federation. Metabolic syndrome - a new world [Internet]. 2006. 23 p. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>
38. Adimark. El Nivel Socioeconómico ESOMAR, Manual de aplicación [Internet]. 2000. p. 1–8. Available from: <http://www.microweb.cl/idm/documentos/ESOMAR.pdf>
39. Koskinen J, Magnussen CG, Sinaiko A, Woo J, Urbina E, Jacobs DR, et al. Childhood age and associations between childhood metabolic syndrome and adult

- risk for metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and carotid intima media thickness: The international childhood cardiovascular cohort consortium. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8):1–16.
40. Choi SH, Ahn CW, Cha BS, Chung Y, Lee KW, Lee HC, et al. The Prevalence of the Metabolic Syndrome in Korean Adults : Comparison of WHO and NCEP Criteria. *Yonsei Med J.* 2005;46(2):198–205.
41. Hernández-Cordero S, Cuevas-Nasu L, Morán-Ruán MC, Méndez-Gómez Humarán I, Ávila-Arcos MA, Rivera-Dommarco JA. Overweight and obesity in Mexican children and adolescents during the last 25 years. *Nutr Diabetes* [Internet]. 2017;7(3):e247-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nutd.2016.52>
42. Ministerio de Salud del Gobierno de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 Primeros resultados [Internet]. Santiago de Chile; 2017. Available from: http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
43. Miranda JJ, Barrientos-Gutiérrez T, Corvalan C, Hyder AA, Lazo-Porras M, Oni T, et al. Understanding the rise of cardiometabolic diseases in low- and middle-income countries. *Nat Med.* 2019;25(11):1667–79.
44. Kain J, Uauy R, Lera L, Taibo M, Albala C. Trends in height and BMI of 6-year-old children during the nutrition transition in Chile. *Obes Res.* 2005;13(12):2178–86.
45. Medina I, Petermann-Rocha F, Waddell H, Díaz-Martínez X, Matus-Castillo C, Cigarroa I, et al. Association between different modes of travelling and adiposity in chilean population: Findings from the chilean national health survey 2016–2017. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(10):1–13.

46. Fall CHD, Kumaran K. Metabolic programming in early life in humans. *Phil Trans R Soc B*. 2019;374(1770).
47. Fall CHD. Fetal programming and the risk of noncommunicable disease. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2013 Mar [cited 2017 Jul 13];80 Suppl 1(0 1):S13-20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22829248>
48. Araújo De França G V., Lucia Rolfe E De, Horta BL, Gigante DP, Yudkin JS, Ong KK, et al. Associations of birth weight, linear growth and relative weight gain throughout life with abdominal fat depots in adulthood: The 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Obes*. 2016;40(1):14–21.
49. Abdullah A, Peeters A, de Courten M, Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89(3):309–19.
50. Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D, Cohen N, Bril N, Rein M, et al. Intramyocellular triacylglycerol accumulation across weight loss strategies; Sub-study of the CENTRAL trial. *PLoS One*. 2017;12(11):1–14.
51. 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.
52. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4–14.
53. Cnattingius S, Kramer MS, Norman M, Ludvigsson JF, Fang F, Lu D. Investigating fetal growth restriction and perinatal risks in appropriate for gestational age infants: using cohort and within-sibling analyses. *BJOG*. 2019;126(7):842–50.

Table 1 Sample characteristics by birth cohort

Characteristic	All (n=1.947)	Birth cohort- 1974-1978 (n=1.001)	Birth cohort- 1988-1992 (n=946)	P value
BW (g)	3.251 ± 520	3.184 ±540	3.321±490	<0.001
BW category. kg				
< 2.5	141 (7.2%)	91 (9.1%)	50 (5.3%)	<0.001
2.5-3.0	464 (23.8%)	277 (27.7%)	187 (19.7%)	
3.0-4.0	1230 (63.2%)	588 (58.9%)	642 (67.8%)	
>4.0	112 (5.7%)	43 (4.3%)	69 (7.3%)	
Participants' current characteristics				
Glycemia (mg/dl)	85.2. IQR: 79.7-90.7	85.5. IQR: 79.8-91.1	85.0. IQR: 79.5-90.5	0.559
Insulin (µU/ml)	10.5 IQR: 7.4-13.6	10.2 IQR: 7.7-12.6	10.9 IQR: 6.9-14.8	0.050
HOMA IR	2.2 IQR: 1.5-2.9	2.2 IQR: 1.6-2.7	2.3 IQR: 1.4-3.2	0.094
QUICKI	0.34 ± 0.03	0.34 ± 0.02	0.34 ± 0.03	0.676
TG	326 (16.7%)	177 (17.7%)	149 (15.4%)	0.254
HDL-c	1060 (54.5%)	670 (67.1%)	390 (41.2%)	<0.001
BMI	25.6 IQR: 22.6-28.7	24.9 IQR: 22.7-27.7	26.4 IQR: 22.6-30.0	<0.001
Abdominal obesity	897 (45.1%)	374 (37.4%)	523 (53.2%)	<0.001
Smoking	964 (49.5%)	577 (57.6%)	374 (39.5%)	<0.001
behaviour				
Physical activity	551 (28.3%)	185 (18.5%)	382 (40.3%)	<0.001
Current nutritional status				
Normal and underweight	873 (44.8%)	512 (51.2%)	361 (38.1%)	<0.001
OW and obesity	1054 (55.2%)	489 (48.8%)	585 (61.9%)	

BW: birth weight

LBW: low birth weight

HOMA IR: homeostasis model assessment of insulin resistance

QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index

TG: triglycerides

BMI: body mass index

OW: overweight

IQR: interquartile range

Data are means ± SD, medians IQR or n (%)

Mean differences evaluated by Student's t test, median differences by Wilcoxon's rank-sum test and χ^2 test was used for comparison of categorical variables

Table 2. Effect of birth weight on insulin resistance and dysglycaemia at adulthood; crude and multivariable analysis

Characteristic	Insulin Resistance		Insulin Resistance plus disglycemia	
	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
All subjects (n 1903) 				
BW. kg	0.89 (0.73-1.07)	0.76 (0.61-0.94) † **	0.86 (0.72-1.04)	0.72 (0.60-0.89) † **
BW category. kg				
< 2.5	0.88 (0.61-1.27)	0.98 (0.65-1.47) †	0.98 (0.68-1.41)	1.12 (0.75-1.45) †
< 3.0	1.09 (0.89-1.33)	1.22 (0.98-1.52) †	1.09 (0.89-1.34)	1.42 (0.99-1.53) †
3.0-4.0 (reference)	-	-	-	-
Females (n 1082)				
BW. kg	0.95 (0.74-1.21)	0.75 (0.54-1.03) ‡	0.91 (0.71-1.17)	0.77 (0.60-1.01) ‡
BW category. kg				
< 2.5	1.01(0.63-1.61)	1.15(0.69-1.89) ‡	1.09(0.69-1.74)	1.25(0.76-2.06) ‡
< 3.0	1.13 (0.87-1.47)	1.25(0.94-1.67) ‡	1.15 (0.87-1.48)	1.26 (0.95-1.68) ‡
3.0-4.0 (reference)	-	-	-	-
Males (n 821)				
BW. kg	0.85 (0.62-1.13)	0.75 (0.54-1.03) ‡	0.81 (0.60-1.08)	0.72 (0.51-0.99) ‡*
BW category. kg				
< 2.5	0.67(0.36-1.28)	0.61(0.30-1.24) ‡	0.81(0.44-1.48)	0.78(0.40-1.52) ‡
< 3.0	1.01 (0.74-1.39)	1.05(0.74-1.51) ‡	1.02 (0.74-1.40)	1.08(0.77-1.53) ‡
3.0-4.0 (reference)	-	-	-	-
Cohort 1 (n 997)				
BW. kg	0.89 (0.65-1.27)	0.80 (0.59-1.07) §	0.83 (0.63-1.09)	0.78 (0.58-1.04) §
BW category. kg				
< 2.5	0.84 (0.51-1.35)	0.85 (0.50-1.45) §	0.97 (0.61-1.55)	1.02 (0.61-1.71) §
< 3.0	1.02 (0.77-1.35)	1.14 (0.84-1.55) §	1.01 (0.77-1.34)	1.13 (0.83-1.54) §
3.0-4.0 (reference)	-	-	-	-

Cohort 2 (n 906)				
BW. kg	0.80 (0.61-1.05)	0.73 (0.56-0.99) §*	0.77 (0.59-1.03)	0.72 (0.54-0.96) § *
BW category. kg				
< 2.5	1.14 (0.67-2.10)	1.18 (0.62-2.25) §	1.18 (0.65-2.16)	1.25 (0.65-2.37) §
< 3.0	1.34 (0.99-1.83)	1.36 (0.98-1.89) §	1.37 (1.01-1.86) *	1.40 (1.01-1.95) § *
3.0-4.0 (reference)	-	-	-	-

OR: Odds ratio

BW = birth weight

* p < 0.05

** p < 0.01

‡ adjusted for sex, waist circumference, physical activity, triglycerides, HDL-c and cohort

‡ adjusted for waist circumference, physical activity, triglycerides, HDL-c and cohort

§ adjusted for sex, waist circumference, physical activity, triglycerides, HDL-c

| Of the 1947 adults who were assessed 44 had a missing value for physical activity, triglycerides or HDL-c and were therefore excluded from logistic regression analysis, leaving 1903 adults (1082 females and 821 males) for logistic modeling

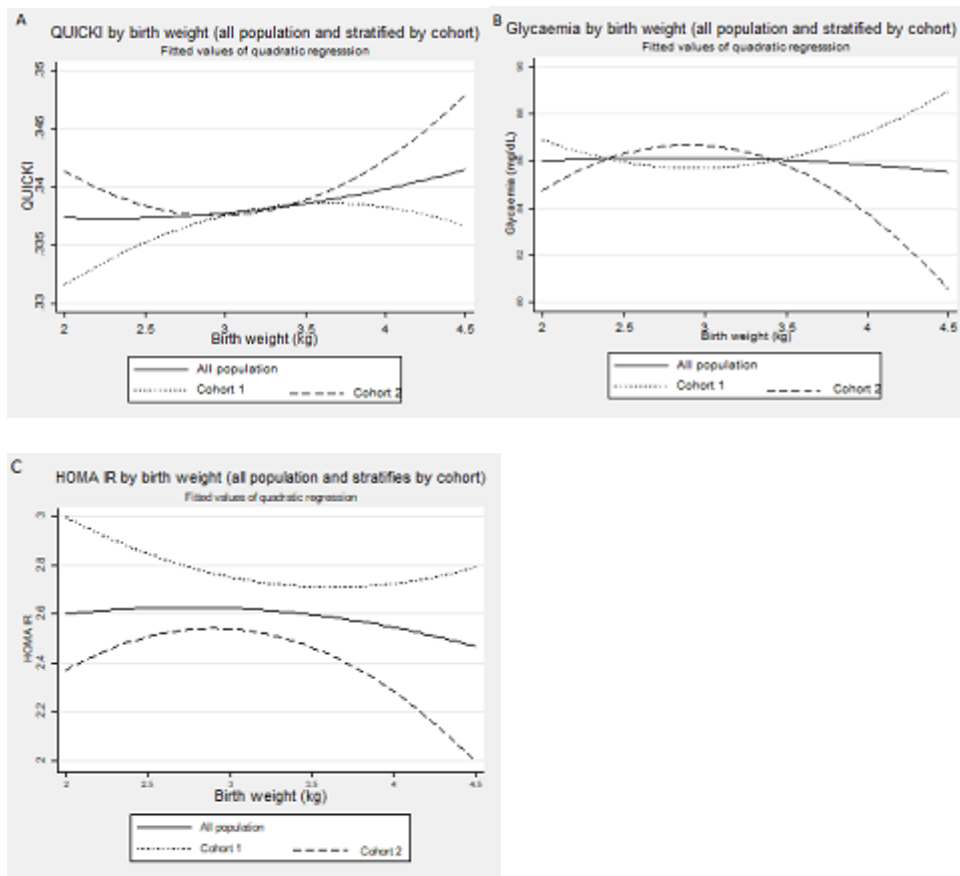


Figure 1. Associations of QUICKI (A), plasma glucose (B), HOMA IR (C) and birth weight in subjects (n: 1947)

9.2 ARTÍCULO 2¹

Este segundo artículo de la Tesis doctoral analiza cuantitativamente el desarrollo de alteraciones metabólicas que predicen diabetes (glicemia, insulina e índices de RI) en relación con el estado nutricional y la ganancia de peso y longitud condicional en el primer año. A continuación se presenta el artículo que fue sometido a la Revista Cadernos de Saúde Pública y fue aceptado para publicación el 26 de Octubre de 2020 (Anexo 4. Constancia de aceptación de la publicación).

Undernutrition and suboptimal growth during the first year are associated with glycaemia but not with insulin resistance in adulthood

Short running title: Undernutrition, suboptimal growth and higher glycaemia

Authors and affiliations

PhD (c) Isabel Pereyra González

ORCID 0000-0002-4696-8063

Department of Nutrition, Faculty of Health Sciences, Catholic University of Uruguay

Address: 26 Street, Parque del Plata, Canelones 15300, Uruguay

PhD Sandra Lopez-Arana

ORCID 0000-0002-4312-1318

Department of Nutrition, Faculty of Medicine, University of Chile

Address: Avenida Independencia 1027, Independencia, Santiago 8380453, Chile

¹ "For all articles published or accepted the copyright has been transferred to the respective publisher. No part of this thesis may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means without prior permission of the author or when appropriate, of the publisher of the manuscript".

PhD Bernardo Lessa Horta

ORCID 0000-0001-9843-412X

Universidade Federal de Pelotas, Brasil

Address: Pelotas R. Mal. Deodoro, 1160 - Centro, Pelotas - RS, 96020-220, Brasil.

Abstract

This study aimed to assess whether weight, length and conditional growth during the first year are associated with glycaemia and insulin resistance among young adults.

A non-concurrent longitudinal design was used in the study. This is a population-based cohort study of 1070 individuals aged between 22 and 28 years old. Data from participants weight at birth to the first year and infants were obtained; z-scores were estimated and classified as stunted, underweight, overweight, obese, wasted and at risk of wasted, using cut-offs proposed by the World Health Organization (Child Growth Standards, 2006). Conditional weight and length gain variables were estimated. Glycaemia, insulin, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and Single Point Insulin Sensitivity Estimator (SPISE) were evaluated in adulthood. We used multiple linear regressions that include the variables significantly associated with glycaemia and insulin resistance.

Glycaemia in adulthood was higher among participants who were wasted or at risk of wasted at 12 months (β coefficient: 2.77, CI 95%: 0.37 to 5.21). In relation to normal weight, those participants who were overweight at 12 months showed the lowest glycaemia (β coefficient: -2.39, CI 95%: -4.32 to -0.36). Conditional weight gain in the first year was negatively associated with glycaemia in adulthood (β coefficient: -0.65, 95% CI: -1.23 to -0.08). SPISE was higher among underweight individuals, and

negatively associated with conditional relative weight gain and conditional linear growth in the first year.

In conclusion, we found that undernutrition and suboptimal growth were associated with higher glycaemia.

Introduction

The prevalence of non-communicable diseases (NCDs), such as type 2 Diabetes Mellitus (DMII) has reached epidemic proportions worldwide. In the natural history of the disease, there are three developmental stages: compensator hyperinsulinemia, pre-diabetes and diabetes. In the first, the insulin resistance (IR) is present, but the β cell mass retains the ability to synthesize insulin in adequate amounts for metabolic requirements. The second is the phase of pre-diabetes, fasting glycaemia values can be higher than 100 mg/dL, but never exceeds 126 mg/dL. In the third stage, there are manifest disorders of carbohydrate metabolism, and fasting glycaemia at any time of the day is higher than 126 mg/dL¹⁻⁵.

The recognition of IR in persons at risk is important in order to implement preventive measures, since DMII causes major health care costs and burden for the patient. The standard technique for assessment of insulin sensitivity is the hyperinsulinemic euglycemic clamp. However, although clamp technology has been applied to the study of insulin sensitivity and insulin secretion, it is time consuming and difficult to apply in epidemiological studies. The homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) approach, introduced by Matthews et al has been widely used in clinical research to assess insulin sensitivity⁶. However, is not clear which cut-off value is the best to define IR and has been described significant differences in insulin levels in different countries⁷. In addition, Single Point Insulin Sensitivity Estimator

(SPISE) is another formula to calculate IR and smaller scores of SPISE are associated with IR ⁸.

Concerning the life cycle determinants of DMII, it has been reported that birth weight, breastfeeding, nutritional status and early growth would be associated with later risk of DMII ⁹⁻¹⁴. The faster growth in childhood would yield adjustment of hepatic metabolism, that regulates the production of glucose endogenous, mostly through glycogenolysis and gluconeogenesis ^{3,5}. On the other hand, it has also been reported that poor nutrition in early childhood results in high risk of chronic diseases associated with an alteration of body composition ¹⁵⁻¹⁹.

Low birth weight subjects that also presented undernutrition in postnatal life have higher mortality by cardiovascular disease in adulthood ¹⁸. Indeed, in the *Helsinki Birth Cohort Study*, and Hertfordshire cohort, DMII was associated with low weight in the first year ^{20,21}. Being born small for gestational age, or being stunted at age 2 were both inversely associated with lean mass in adulthood, possible explanations are related to the preferential restriction of skeletal muscle growth that occurs during growth restriction ¹⁹. It seems to be clear that undernutrition in critical periods has an impact in the development of β -cells of pancreas, which would lead to β -cell failure and the development of DMII ²².

Conditional variables express how a child deviates from its expected height or weight, based on its previous measures and the growth of the studied population ²³. Evidence about the long-term consequences of weight gain in childhood is not as clear ²⁴. It has been reported that excessive weight gain in every age range from birth to mid-childhood increases the risk of NCDs ²⁵. On the other hand, it has been reported that this association may be modified by the timing of weight gain ²⁶. A study in low and middle income countries observed an association of conditional relative weight gain at 2 years

with the risk of adult overweight and a slightly increase in the risk of elevated blood pressure, but it was unrelated to dysglycaemia²⁷. However, faster mid-childhood relative weight gain was strongly associated with fat mass than fat-free mass, and increased the risk of elevated blood pressure and dysglycaemia²⁷.

Adair et al. observed that faster linear growth at 2 years was associated with a reduced risk of high fat-free mass (β coefficient [β]: 0.40, (95% confidence interval [CI] 95%: 0.37 to 0.42) than a reduced risk of high fat mass (β : 0.27, CI 95%: 0.25 to 0.29), and increased the likelihood of adult overweight (β : 1.24, CI 95%: 1.17 to 1.31) (mostly related to lean mass)²⁷. However, in the *Birth to Twenty Plus* cohort, relative linear growth at all-time points except for between years 5–8 was associated with increased fat mass at 22 years²⁸.

In light of the evidence, it is important to assess age-specific conditional measures, taking into account the strong correlation between repeated measurements over time and avoids the ‘reversal paradox’²⁹. Our research group thought that suboptimal growth at age 0-1 year tend to determine higher risk of dysglycaemia and insulin resistance among young adults. As pointed by Eriksson, to be able to understand the pathogenesis of several NCDs, the diseases need to be studied from a life-course perspective, and prenatal and childhood growth need to be taken into account³⁰. This study used data from the cohort of newborns in Limache and Olmué in Chile in the years 1974-1978 and 1988-1992 (1070 participants, aged between 22 and 28 years old), and aimed to investigate whether weight, length and conditional growth during the first year are associated with glycaemia and insulin resistance that are determinants of DMII among young adults.

Materials and methods

Study design

A non-concurrent longitudinal design was used in the study. The study was located in the region of Valparaiso, Chile, in the municipalities of Limache and Olmué. These municipalities are relatively near to the capital city of Santiago, currently the total population is 63,637 inhabitants and the Human Development Index (HDI) 0.726 in Limache and 0.712 in Olmué^{31,32}. The HDI at the time this study started, in 2001, was similar (0.722 in Limache and 0.701 in Olmué)³³. The participants were sons and daughters of women residing in these municipalities. Data from two cohorts of people born in 1974-1978 (cohort 1) and 1988-1992 (cohort 2) were evaluated.

The survey in cohort 1 involved 1232 participants randomly selected from 3096 children born between 1974 and 1978. The cohort 2 included 1000 participants randomly selected from 2650 children born between 1988 and 1992. Exclusion of people with missing data for birth weight, fasting plasma glucose (FPG) and fasting insulin resulted in an analytical sample of 1941 study participants. The cohort 1 was initially evaluated between 2001 and 2003 when the participants were aged between 22 and 28 years. The subjects were interviewed on socioeconomic and behavioural variables, examined (anthropometry, blood pressure) and donated a blood sample. In addition, trained personnel collected data from the birth records, paediatric clinical notes which provided data on birth anthropometry and the 1st year of life, and diseases diagnosed in the primary care centre. The data collection in cohort 2 was carried out from 2015 to 2018 and followed the same procedures. Further details on the study methodology have been published elsewhere^{34,35}.

Information on birthweight, gestational age, and weight and length in the first year were collected from health records. The birth records at Chilean health services contain data on the mothers as well as their newborn babies. Length in the first year was recorded to the nearest 0.5 cm and weight to the nearest 0.5 kg. Birth weight was recorded for 1941

babies, and anthropometric measurements in the first year for 1070, on which most of our analyses are based.

Socioeconomic information, behavioural measures, feeding practices and physical activity were evaluated using a structured questionnaire applied by interviewers when the participants were aged between 22 and 28 years. In adulthood, anthropometric measures were assessed, by trained nutritionists. Subjects were weighed and measured with light clothing, according to standardized techniques. Blood sample was obtained following a 12-h fast. HDL cholesterol was measured by precipitation according to the technique of Seigler and Wu and triglycerides were measured using enzymatic methods (HUMAN factor, Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica, Germany). An enzymatic colorimetric method (GOD/PAP, Human Diagnostic, Germany) was used to record blood glucose levels. Additionally, insulin was determined by radioimmunoassay to calculate insulin resistance using the HOMA-IR.

Outcomes

Glycaemia (mg/dL), fasting insulin ($\mu\text{U/ml}$), HOMA-IR and SPISE were evaluated in adulthood, at a mean age of 24.7 years.

The following formulas were used for HOMA-IR and SPISE:

HOMA-IR: $\text{glycaemia} \times \text{insulin} / 405$

SPISE: $600 \times \text{HDL}^{0.185} \div (\text{TG}^{0.2} \times \text{BMI}^{1.338})$

Insulin resistance was defined by an HOMA-IR score higher than 2.6 and SPISE lower than 6.61^{8,33}. HOMA and SPISE were analyzed as continuous outcome too.

Nutritional status

Using the WHO Child Growth Standards (2006), we estimated length-for-age (LAZ), weight-for-length (WLZ), and weight-for-age (WAZ) z-scores. Birthweight was also expressed as WAZ. WHO Anthro (version 3.2.2) was used in processing

anthropometric data; 0.25% of measurements were excluded from the analyses, after being flagged as outliers according to the valid ranges accepted by WHO (WAZ <-6 or >5 ; LAZ <-6 or >6 ; WLZ <-5 or >5 z scores) (WHO Anthro manual).

Infants with a LAZ 2 standard deviation (SD) or more below the WHO reference were classified as stunted and <-3 SD as severely stunted. Infants with a WAZ 2 SD or more below the WHO reference were classified as underweight, and severe underweight as a z score <-3 SD. Those with WLZ >2 SD above WHO reference were classified as overweight and >3 SD as obese. A child whose WLZ was less than -2 SD was deemed wasted and at risk of wasting with a WLZ <-1 SD ^{36,37}.

Conditional growth

Conditional variables were obtained by regressing weight or length on birthweight and earlier measures of weight and length, and standardized residuals were derived. At each time point, the conditional variable represents growth during a time interval, and a positive value represents a weight gain or linear growth faster than predicted in that period. To estimate conditional length, length at a given age was regressed on previous weight and length. Therefore, conditional length at 12 months of age was estimated by regressing LAZ z-scores at 12 months of age on birthweight. In contrast, conditional relative weight gain was estimated from length at that age and previous measures of length and weight. Therefore, conditional relative weight at 12 months of age was derived by regressing weight at 12 months of age on birthweight and length at 12 months of age.

Confounding variables

Socio-economic level was defined on schooling and occupation of the main breadwinner of the home, generating 6 socioeconomic groups. This classification was based on Social Stratification Matrix method proposed by the European Society for Opinion and Marketing Research (ESOMAR), validated in Chile ³⁸. In this study due to

the lack of people in the two upper categories, we work with four categories: i) very low; ii) low; iii) middle and iv) high.

Information on birthweight in grams and gestational age in weeks were retrieved from health records. Birth cohort was defined as based on the year of birth.

Data analyses

Descriptive analyses included calculation of means and standard deviations for quantitative variables, and proportions and CI 95% for categorical outcomes.

Multiple linear regression was used to adjust the estimates for the following confounders: sex, socio-economic level, birthweight and gestational age. We tested whether birth cohort had an association with nutritional status and conditional growth during the first year and at the same time with adult glycaemia and insulin resistance. The associations with conditional length, LAZ and WAZ were significant ($p=0.045$, 0.004 and 0.012 respectively). Preliminary analysis showed that the additional associations tested, including WLZ, conditional relative weight, Glycaemia, fasting insulin, HOMA-IR and SPISE were not significant (data not shown). Therefore, we considered birth cohort as a confounder variable in the adjusted analyses.

Furthermore, for conditional length gain from birth to 6 months of age, estimates were also adjusted for birthweight z-score and length at birth z-score, whereas for conditional relative weight gain from birth to 6 months of age, we also controlled for conditional length gain from 0 to 6 months of age. For conditional length gain from 6 to 12 months of age, estimates were also adjusted for LAZ at 6 months, WAZ at 6 months, length at birth and birthweight z-score and for relative weight gain from 6 to 12 months of age, length gain from 6 to 12 months of age was also included in the model.

Statistical significance level was defined by a p value (α) of <0.05 . Data analysis was performed using Stata (version 13.0).

Ethical aspects

Young adults were invited to participate in the study and asked to sign the informed consent form prior to data collection. The study protocol was approved by the Ethic Committee of Faculty of Medicine of University of Chile and carried out by Department of Nutrition, with the support of Wellcome Trust and the National Research Fund of Chile (Fondecyt). All surveys used a similar methodology³⁵.

Results

In the original cohorts, 2232 subjects were interviewed. Information on blood sample at 22-28 years of age was available for 1941 subjects (87.0% of the original sample). We were able to get information on weight and length from birth to 12 months from 1070 individuals (47.9% of the original cohort). Supplementary table 1 shows that those subjects who were included in the current analysis were similar to those who were excluded, according to anthropometry at birth, anthropometric measurements in adulthood and biochemical parameters.

The mean age at assessment in adulthood was 24.7 years. Table 1 shows characteristics of the studied subjects according to sex. For males, mean birth weight was 3,230 g, whereas for women was 3,170 g ($p < 0.0001$), mean length at birth was 49.6 cm and 49.3 cm for men and women ($p < 0.0001$), respectively. Prevalence of insulin resistance according to HOMA IR was 36.6% (95%CI: 34.4% - 38.9%) and SPISE was 54.8% (95%CI: 51.8% - 57.9%). Mean SPISE was 6.46 (SD: 1.83), fasting glycaemia 85.7 mg/dL (SD: 9.50) and fasting insulin 11.49 μ U/ml (SD: 4.65), with differences among sex ($p < 0.0001$). Prevalence of prediabetes (glycaemia fasting level ≥ 100 mg/dL and < 126 mg/dL) was 4.5% and 0.3% of diabetes (glycaemia fasting level ≥ 126 mg/dL), higher in males ($p=0.008$).

Table 2 shows that those subjects who were stunted at 12 months were more likely to have higher glycaemia, but this relation was no longer statistically significant ($p=0.11$) after adjustment for sex, cohort of birth, gestational age, birthweight and socio-economic level. SPISE was higher among underweight subjects ($\beta:0.82$, CI 95%:0.27 to 1.37), wasting and at risk of wasting was positively associated with glycaemia ($\beta:2.67$, CI 95%:0.19 to 5.14). Independent of birth weight and the other covariates (sex, socio-economic level, cohort and gestational age), higher WLZ at 12 months was associated with lower glycaemia ($\beta:-2.39$, CI 95%:-4.32 to -0.36).

Table 3 shows that conditional relative weight gain in the first year was negatively associated with glycaemia in adulthood ($\beta: -0.65$, 95% CI: -1.23 to -0.08). And this association was mainly due to weight gain in the first months of life. For instance, 1 SD higher weight accretion from 0 to 6 months was associated with a lower glycaemia ($\beta:-0.83$, CI 95%:-1.44 to -0.22), meanwhile from 6 to 12 months weight accretion was not statistically associated with glycaemia ($\beta:-0.07$, 95% CI:-0.68 to 0.55). Negative associations were also observed for conditional relative weight gain at 6 and 12 months of life with SPISE. Conditional linear growth at 6 months was negatively related to SPISE. There was no association of relative conditional weight gain and conditional linear growth during the first year with other results related to the metabolism of carbohydrate and IR, such as the level of fasting insulin, HOMA IR index, pre-diabetes and diabetes.

Discussion

Wasting and at risk of wasting at first year was positively associated with glycaemia. Overweight and obesity, on the other hand, was only negatively associated with glycaemia. Independent of birth weight, relative weight gain from 0 to 12 months was negatively associated with glycaemia and SPISE.

We studied more than 1000 adults who were born at a time of rapid nutritional transition. The present study confirms the low prevalence of impaired fasting glucose (IFG) and DMII among young adults. On the other hand, the prevalence of insulin resistance was 36.6% and mean HOMA-IR was 2.5. The study highlighted the high prevalence of IR measured by SPISE. This suggests that the components of each index influence the prediction of IR. We believe that SPISE has low values in part via effects of blood lipids profile and BMI, consistent with prior analysis in these cohort^{34,39}. If more studies were replicated with these two indices would greatly increase our knowledge about the better mechanism to diagnose IR in the population. It would also provide further ammunition for directing interventions to prevent DMII, with an emphasis on those who are in the first stage of the natural history of the disease.

The results of this study demonstrated that early life adversity has a consistent and significant direct effect on later development of risk factors associated with DMII. Individuals stunted in the first year showed higher glycaemia, but after controlling for confounders the magnitude of the association decreased and the confidence interval slightly included the reference. Therefore, we cannot discard that this association was due to the random. Our findings are remarkably similar to those of Reid et al., who observed that stunted at early years have higher risk of metabolic disorders in adolescence (total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, insulin and HOMA-IR)⁴⁰.

Youths exposed to wasting and at risk of wasting at one year, demonstrated higher glycaemia. Importantly, this association was independent of birth weight, sex, gestational age and current socio-economic level. These results suggest early life malnutrition may increase the risk for disorders of carbohydrate metabolism.

On other hand, underweight at first year of life was associated with higher mean of SPISE levels. The association was independent of sex, socio-economic level, cohort

of birth, gestational age and birthweight. Other studies suggested that individuals who are small in the first years of life present greater risk for several metabolic conditions as impaired glucose tolerance ^{41,42}. This highlights the need for more studies focusing on SPISE and other tests for insulin resistance which are based on lipoprotein metabolism and nutritional status. For example, SPISE was applied only in studies of European countries, and it may be inappropriate for other populations ⁸. We cannot rule out the possibility of unfitness of SPISE to evaluate IR in this population.

Overweight children at one year exhibited lower glycaemia at adulthood, but not lower insulin, HOMA-IR neither higher SPISE. Previous studies on the association of overweight at childhood with glycaemia, insulin and insulin resistance have shown mixed results ^{1,43,44}. There have been few studies of adults with a history of overweight at first year that report disorders of carbohydrate metabolism, and the results of these studies have shown no relationship or the same relationship than our study ^{41,45}.

In this cohort study, changes in WAZ were strongly associated with glycaemia at the age of 22-28 years, suggesting that the risk for high glycaemia may be associated with poor relative weight gain in the first year. Furthermore, this study showed that weight gain during the first, but not the second 6 months of life was related with lower glycaemia, a condition usually associated with lower risk of DMII.

An interesting finding of our study, that we were unable to find in the published literature was the association of weight gain in the first 6 months of life or between 0 and 12 months with lower SPISE at adult age. Suggesting that early infancy relative weight gain is associated with increased IR measured by SPISE. Based on these contradictory results, it is unlikely that relative weight gain fully explains the association, which, in fact, SPISE values are influenced by currently nutritional status and blood lipids. One may speculate that the rapid weight gain in the first year may somehow contribute to

adverse lipid profile and BMI in adulthood altering the expected association with IR when we use SPISE.

Studies on the epidemiology of nutritional status have focused much more attention on weight than on height. However, height alone has been associated with several outcomes ⁴⁶. The results of our study support the hypothesis that growth in childhood would produce adjustment of hepatic metabolism, demonstrates by the negative association of conditional linear growth with SPISE that may be a marker linking early growth with adult determinant of DMII.

The principal strength of our study is the availability of data from two population-based birth cohorts, in the same location, born in different decades and periods of epidemiological transition. Thus far, there are few studies in countries with accelerating nutritional transition that have examined the relative importance of birth weight, nutritional status and successive periods of weight and length gain in early life on markers of DMII in young adults.

Nonetheless, some limitations should be considered. The small sample size may have reduced statistical power to detect the minimum mean and regression coefficients differences of outcome variables. On the other hand, we cannot rule out the possibility of selection bias due to missing data. Third, our main results are restricted to subjects with complete information on growth measurements at birth, at first year and at 22-28 years of age, further measurements at ages between 1 and 22-28 were not available in our study, and therefore we had limited ability to determine associations with specific age periods of growth, such as the BMI rebound and weight gain during adolescence. Fourth, we assumed that health records were the gold standard for birthweight and weight and length in the first year, but there might have been some errors in them. However, in a Colombian study which aimed to examine the validity of child birthweight recall by mothers, only

thirty-three percent of mothers recalled their children's birthweights exactly as they appeared in hospital records⁴⁷. Although, apparently health records are better option than recall, it should be used with caution in epidemiological studies because there is a significant gap between the data that are captured during routine clinical care and the structured data needed for secondary analyses⁴⁸.

To sum up, we observed normal distributions of glycaemia and prevalence of IFG and DMII, but high insulin resistance, a consistent association of glycaemia with underweight, overweight and conditional relative weight gain. In conclusion, interventions to improve the growth in children with stunting, at risk of wasting or with slow weight gain during the first year can prevent the onset of high level of glycaemia in a large proportion of young adults. From the perspective of public health, it is important not only to consider nutritional status at one time but also to apply complementary methods to analyse growth trajectories, taking into account the strong correlation between repeated measurements over time and determinants of DMII. The findings about SPISE suggest that more research is needed to understand the role of early nutritional status and growth on levels of this indicator, this possibility would be tested by analyses of cohorts addressing outcomes related to body composition, glucose concentrations, and lipid profiles.

References

1. Bacha F, Saad R, Gungor N, Janosky J, Arslanian SA. Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: Race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2534–40.
2. Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(3):638–44.
3. Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic

syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2019;16(2):118–27.

4. Arslanian S a, Bacha F, Saad R, Gungor N. Family History of Type 2 Diabetes Is Sensitivity and an Impaired Balance Between Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in White Youth. *Diabetes Care.* 2005;28(1):127–30.
5. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. *Lancet [Internet].* 2011;378(9786):169–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60614-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60614-4)
6. Van Der Aa MP, Knibbe CAJ, Boer A De, Van Der Vorst MMJ. Definition of insulin resistance affects prevalence rate in pediatric patients: A systematic review and call for consensus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(2):123–31.
7. Timoteo AT, Miranda F, Carmo MM, Ferreira RC. Optimal cut-off value for homeostasis model assessment (HOMA) index of insulin-resistance in a population of patients admitted electively in a Portuguese cardiology ward. *Acta Med Port.* 2014;27(4):473–9.
8. Paulmichl K, Hatunic M, Højlund K, Jotic A, Krebs M, Mitrakou A, et al. Modification and validation of the triglyceride-to-HDL cholesterol ratio as a surrogate of insulin sensitivity in white juveniles and adults without diabetes mellitus: The single point insulin sensitivity estimator (SPISE). *Clin Chem.* 2016;62(9):1211–9.
9. Langley-Evans SC. Developmental programming of health and disease. *Proc Nutr Soc [Internet].* 2006;65(1):97–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16441949><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1885472>
10. Gillman MW, Davey-Smith G, Whincup PH, Owen CG, Cook DG, Martin RM. The effect of breastfeeding on mean body mass index throughout life: a quantitative review of published and unpublished observational evidence. *Am J Clin Nutr.* 2018;82(6):1298–

307.

11. Horta PM, Verly Junior E, Santos LC dos. Usual diet quality among 8- to 12-year-old Brazilian children. *Cad Saude Publica*. 2019;35(2):1–10.
12. Horta BL, Victora CG. Long-term health effects of breastfeeding: a systematic review [Internet]. World Health Organization. 2013. 74 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198630>
13. Carolan-Olah M, Duarte-Gardea M, Lechuga J. A critical review: early life nutrition and prenatal programming for adult disease. *J Clin Nurs*. 2015;24(23–24):3716–29.
14. Berends LM, Fernandez-Twinn DS, Martin-Gronert MS, Cripps RL, Ozanne SE. Catch-up growth following intra-uterine growth-restriction programmes an insulin-resistant phenotype in adipose tissue. *Int J Obes* [Internet]. 2013;37(8):1051–7. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ijo.2012.196>
15. Henriksen T, Clausen T. The fetal origins hypothesis: Placental insufficiency and inheritance versus maternal malnutrition in well-nourished populations. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(2):112–4.
16. Karlberg K, Luo ZC. Foetal size to final height. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2000;89(6):632–6.
17. Hochberg Z. Evolutionary Perspective in Child Growth. *Rambam Maimonides Med J*. 2011;2(3):1–13.
18. Hanson MA, Gluckman PD. Early Developmental Conditioning of Later Health and Disease: Physiology or Pathophysiology? *Physiol Rev*. 2014;94(4):1027–76.
19. Brown LD. Future Metabolic Health. *J Endocrinol*. 2014;221(2):1–27.
20. Kajantie E, Barker DJP, Osmond C, Forsén T, Eriksson JG. Growth before 2 years of age and serum lipids 60 years later: The Helsinki Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2008;37(2):280–9.

21. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia*. 2003;46(2):190–4.
22. Langley-Evans SC, McMullen S. Developmental origins of adult disease. *Med Princ Pract*. 2010;19(2):87–98.
23. Martorell R, Horta BL, Adair LS, Stein AD, Richter L, Fall CHD, et al. Weight gain in the first two years of life is an important predictor of schooling outcomes in pooled analyses from five birth cohorts from low- and middle-income countries. *J Nutr* [Internet]. 2010;140(2):348–54. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=20007336&retmode=ref&cmd=prlinks%0Apapers2://publication/doi/10.3945/jn.109.112300>
24. Stettler N, Iotova V. Early growth patterns and long-term obesity risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(3):294–9.
25. Araújo De França G V., Lucia Rolfe E De, Horta BL, Gigante DP, Yudkin JS, Ong KK, et al. Associations of birth weight, linear growth and relative weight gain throughout life with abdominal fat depots in adulthood: The 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Obes*. 2016;40(1):14–21.
26. 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.
27. Adair LS, Fall CHD, Osmond C, Stein AD, Martorell R, Ramirez-Zea M, et al. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: Findings from five birth cohort studies. *Lancet*. 2013;382(9891):525–34.
28. Prioreshi A, Munthali RJ, Kagura J, Said-Mohamed R, Rolfe EDL, Micklesfield LK, et al. The associations between adult body composition and abdominal adiposity outcomes,

and relative weight gain and linear growth from birth to age 22 in the Birth to Twenty Plus cohort, South Africa. *PLoS One*. 2018;13(1):1–11.

29. Tu YK, Ellison GTH, Gilthorpe MS. Growth, current size and the role of the “reversal paradox” in the foetal origins of adult disease: An illustration using vector geometry. *Epidemiol Perspect Innov*. 2006;3:1–10.
30. Eriksson JG. Early growth and coronary heart disease and type 2 diabetes : findings from the Helsinki Birth Cohort Study (HBCS) 1 – 4. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:1–4.
31. INE. Censos de Población y Vivienda 2002 y 2017 [Internet]. Instituto Nacional de Estadísticas Chile. 2018 [cited 2019 Jun 16]. Available from: <https://reportescomunales.bcn.cl/2017/index.php/Limache/Población>
32. PNUD Chile. SERIE DH S | en Chile [Internet]. 2000 [cited 2019 Jun 13]. Available from: <http://desarrollohumano.cl/idh/category/serie-dh-s/>
33. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). *Desarrollo Humano en Chile*. Santiago de Chile; 2006. 275 p.
34. Bustos P, da Silva AAM, Amigo H, Bettiol H, Barbieri MA. Metabolic syndrome in young adults from two socioeconomic Latin American settings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(8):581–9.
35. Amigo H, Bustos P, Zumelzú E, Rona RJ. Cohort Profile: The Limache, Chile, birth cohort study. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2017 Jul 13];43(4):1031–9. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dyt091>
36. De Onis M. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2006;95(SUPPL. 450):76–85.
37. Caulfield LE, Richard SA, Rivera JA, Musgrove P, Black RE. Stunting, Wasting, and Micronutrient Deficiency Disorders [Internet]. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. The International Bank for Reconstruction and Development / The World

- Bank; 2006 [cited 2019 Jul 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21250337>
38. Adimark. El Nivel Socioeconómico ESOMAR, Manual de aplicación [Internet]. 2000. p. 1–8. Available from: <http://www.microweb.cl/idm/documentos/ESOMAR.pdf>
 39. Amigo H, Bustos P, Alvarado ME, Barbieri M, Bettiol H, Da Silva AAM, et al. Size at birth and lipoprotein concentrations in adulthood: Two prospective studies in Latin American cities. *J Epidemiol Community Health*. 2010;64(10):855–9.
 40. Reid B, Harbin M, Arend J, Kelly A, Dengel D, Gunnar M. Early Life Adversity with Height Stunting Is Associated with Cardiometabolic Risk in Adolescents Independent of Body Mass Index. *J Pediatr*. 2018;202:143–9.
 41. Buffarini R, Restrepo-Méndez MC, Silveira VM, Miranda JJ, Gonçalves HD, Oliveira IO, et al. Distribution of glycated haemoglobin according to early-life and contemporary characteristics in adolescents and adults without diabetes: The 1982 and 1993 pelotas birth cohorts. *PLoS One*. 2016;11(9).
 42. Kopec G, Shekhawat P, Mhanna M. Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther* [Internet]. 2017 Jul 6 [cited 2018 May 11];Volume 10:285–95. Available from: <https://www.dovepress.com/prevalence-of-diabetes-and-obesity-in-association-with-prematurity-and-peer-reviewed-article-DMSO>
 43. Koskinen J, Magnussen CG, Sinaiko A, Woo J, Urbina E, Jacobs DR, et al. Childhood age and associations between childhood metabolic syndrome and adult risk for metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and carotid intima media thickness: The international childhood cardiovascular cohort consortium. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):1–16.
 44. Cho E-H, Min JW, Choi SS, Choi HS, Kim S-W. Identification of Maturity-Onset Diabetes of the Young Caused by Glucokinase Mutations Detected Using Whole-Exome

Sequencing. *Endocrinol Metab.* 2017;32(2):296.

45. Bjerregaard L, Jensen B, Angquist L, Osler M, Sorensen T, Baker J. Change in overweight from childhood to early adulthood and risk of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2018;378:1302–12.
46. Araújo CLP, Hallal PC, Nader GA, Menezes AMB, Victora CG. Size at birth and height in early adolescence: A prospective birth cohort study. *Cad Saude Publica.* 2008;24(4):871–8.
47. Boeke CE, Marín C, Oliveros H, Mora-Plazas M, Agudelo-Cañas S, Villamor E. Validity of maternal birthweight recall among colombian children. *Matern Child Health J.* 2012;16(4):753–9.
48. Soto M, Capurro D, Catalán S. Evaluating the data completeness in the Electronic Health Record after the Implementation of an Outpatient Electronic Health Record. *Stud Health Technol Inform.* 2015;216:885.

Table 1. Characteristics of the Study Subjects

	Male (n=468)	Female (n=602)	All (n=1070)
Born			
Birth weight (g) *	3,230±560	3,170±510	3,190±540
Length at birth (cm) *	49.60±2.00	49.30±2.10	49.48±2.12
First year			
Conditional relative weight gain 12 months (z score) ⁽¹⁾	-0.00±1.10	0.00±1.00	0.04±0.97
Conditional linear growth 12 months (z score) ⁽²⁾	-0.20±1.10	0.10±0.90	-0.01±0.95
First semester of life			
Conditional relative weight gain 6 months (z score) ⁽³⁾	-0.11±1.04	0.08±0.97	-0.00±1.00
Conditional linear growth 6 months (z score) ⁽⁴⁾	-0.21±1.08	0.16±0.90	-0.00±1.00
Second semester of life			
Conditional relative weight gain 6 to 12 months (z score) ⁽⁵⁾	0.08±1.08	-0.06±0.93	0.00±1.00
Conditional linear growth 6 to 12 months (z score) ⁽⁶⁾	-0.05±1.08	0.04±0.93	-0.00±1.00
Adulthood			
Age (years) *	24.82±1.49	24.55±1.58	24.67±1.55
Body Mass Index *	25.79±4.14	26.44±5.17	26.11±4.73
Glycaemia (mg/dL) *	87.7±10.4	84.4±8.9	85.70±9.50
Fasting Insulin ((μU/ml) *)	11.3±4.7	11.7±4.6	11.49±4.65
HOMA IR ⁽⁷⁾ *	2.48±1.20	2.47±1.10	2.47±1.13
SPISE ⁽⁸⁾ *	6.40±1.70	6.50±1.90	6.46±1.83

	Percent located at 22 - 28 years of age		
Insulin resistance (HOMA IR)	33.62	34.77	34.27
Insulin resistance (SPISE)	56.71	53.39	54.83
Prediabetes (Fasting plasma glycaemia: 100–125 mg/dL) *	6.47	2.97	4.49
Diabetes (Fasting plasma glycaemia \geq 126 mg/dL) *	0.43	0.17	0.28

(1) Conditional relative weight gain was predicted with weight-for-age z-scores (WAZ) at 11 and 12 months modelled using length-for-age z-scores (LAZ) at 11 and 12 months, LAZ at birth and WAZ at birth

(2) Conditional linear growth was predicted with LAZ at 11 and 12 months modelled using LAZ at birth and WAZ at birth

(3) Conditional relative weight gain was predicted with WAZ at 4, 5, 6 and 7 months modelled using LAZ at 4, 5, 6 months and 7, LAZ at birth and WAZ at birth

(4) Conditional linear growth was predicted with LAZ at 4, 5, 6 and 7 months modelled using LAZ at birth and WAZ at birth

(5) Conditional relative weight gain was predicted with WAZ at 11, 12 months modelled using LAZ at 11, 12 months, LAZ at 4, 5, 6 and 7 months and WAZ at 4, 5, 6 and 7 months.

(6) Conditional linear growth was predicted with LAZ at 11, 12 months modelled using LAZ at 4, 5, 6 and 7 months and WAZ at 4, 5, 6 and 7 months

(7) HOMA IR: homeostasis model assessment of insulin resistance. Glycaemia * Fasting Insulin / 405

(8) SPISE: Single Point Insulin Sensitivity Estimator. $600 \times \text{HDL}^{0.185} / (\text{TG}^{0.2} \times \text{BMI}^{1.338})$

* Differences significant at the 0.05 level

Table 2. Coefficients from multiple linear regression relating glucidic metabolism and insulin resistance in young adults according to nutritional status at 12 months (n = 1070)^{1,2}

	Glycaemia (mg/dl)		Fasting Insulin (μ U/ml)		HOMA IR		SPISE	
	β (95% CI)		β (95% CI)		β (95% CI)		B (95% CI)	
	Unadjusted	Adjusted	Unadjusted	Adjusted	Unadjusted	Adjusted	Unadjusted	Adjusted
Length-for-age z-scores								
Stunting	p=0.03 1.74 (0.17 - 3.33)	p=0.11 1.20 (-0.34 - 2.75)	p=0.36 -0.12 (-0.88 - 0.64)	p=0.82 -0.08 (-0.83 - 0.65)	p=0.24 0.04 (-0.14 - 0.23)	p=0.62 0.04 (-0.14 - 0.22)	p=0.05 0.27 (-0.02 - 0.57)	p=0.09 0.21 (-0.08 - 0.50)
At risk of stunting	-0.40 (-1.73 - 0.93)	-0.55 (-1.93 - 0.83)	-0.32 (-0.96 - 0.33)	-0.36 (-1.02 - 0.30)	-0.09 (-0.25 - 0.06)	-0.11 (-0.27 - 0.05)	0.25 (-0.00 - 0.50)	0.23 (-0.03 - 0.49)
Normal length (reference)								
Weight-for-age z-scores								
Underweight	p=0.04 0.48 (-2.37 - 3.32)	p=0.57 0.83 (-3.73 - 2.07)	p=0.33 -0.64 (-2.01 - 0.73)	p=0.17 -0.83 (-2.23 - 0.56)	p=0.12 -0.09 (-0.42 - 0.24)	p=0.28 -0.18 (-0.52 - 0.15)	p=0.00 0.81 (0.28 - 1.35)	p=0.00 0.82 (0.27 - 1.37)
At risk of underweight	1.84 (0.09 - 3.38)	1.27 (-0.50 - 3.04)	0.37 (-0.47 - 1.21)	0.08 (-0.77 - 0.94)	0.16 (-0.04 - 0.36)	0.09 (-0.11 - 0.30)	0.36 (0.03 - 0.70)	0.42 (0.08 - 0.75)
Eutrophic (reference)								
Weight-for-length z-scores								
Wasting and at risk	p=0.02 2.77 (0.37 - 5.21)	p=0.02 2.67 (0.19 - 5.14)	P=0.50 0.93 (-0.77 - 1.53)	P=0.28 -0.03 (-1.22 - 1.16)	p=0.23 0.18 (-0.10 - 0.47)	p=0.33 0.08 (-0.20 - 0.37)	p=0.43 0.17 (-0.27 - 0.64)	p=0.24 0.27 (-0.20 - 0.73)
Overweight and obesity	-2.20 (-4.14 - -0.26)	-2.39 (-4.32 - -0.36)	-0.31 (-1.24 - 0.63)	-0.16 (-1.10 - 0.78)	-0.11 (-0.34 - 0.12)	-0.10 (-0.33 - 0.12)	-0.03 (-0.40 - 0.33)	-0.08 (-0.44 - 0.30)
Normal weight (reference)								

(1) Regression coefficients β , 95% confidence interval [CI] 95%

- (2) Models were adjusted for sex, family income, cohort, gestational age and birthweight
(3) HOMA IR: homeostasis model assessment of insulin resistance
(4) SPISE: Single Point Insulin Sensitivity Estimator

Table 3. Coefficients from multiple linear regression relating glucidic metabolism and insulin resistance in young adults according to conditional linear growth and conditional relative weight gain (z score) during first year of life (n = 1070)^{1,2}

	Glycaemia (mg/dl)		Fasting insulin (µU/ml)		HOMA IR		SPISE	
	β (95% CI)		β (95% CI)		β (95% CI)		β (95% CI)	
	Unadjusted	Adjusted	Unadjusted	Adjusted	Unadjusted	Adjusted	Unadjusted	Adjusted
Birth to 12 months								
Conditional relative weight gain ⁽³⁾ (n=1070)	-0.73 (-1.31 - -0.15)	-0.65 (-1.23 - -0.08)	0.03 (-0.36 - 0.44)	-0.01 (-0.29 - 0.26)	-0.03 (-1.23 - 0.08)	-0.01 (-0.12 - 0.09)	-0.17 (-0.27 - -0.06)	-0.19 (-0.30 - -0.08)
Conditional linear growth ⁽⁴⁾ (n=1070)	-0.26 (-0.84 - 0.32)	-0.07 (-0.52 - 0.66)	0.21 (-0.19 - 0.61)	0.23 (-0.05 - 0.52)	0.00 (-0.10 - 0.11)	0.00 (-0.09 - 0.11)	-0.12 (-0.23 - -0.09)	-0.14 (-0.26 - -0.03)
Birth to 6 months								
Conditional relative weight gain ⁽⁵⁾ (n=925)	-0.80 (-1.41 - -0.20)	-0.83 (-1.44 - -0.22)	0.03 (-0.27 - 0.33)	0.07 (-0.22 - 0.37)	-0.02 (-0.09 - 0.05)	-0.01 (-0.08 - 0.06)	-0.15 (-0.27 - -0.03)	-0.17 (-0.29 - -0.05)
Conditional linear growth ⁽⁶⁾ (n=925)	-0.20 (-0.81 - 0.41)	-0.21 (-0.83 - 0.40)	0.14 (-0.16 - 0.44)	0.19 (-0.11 - 0.49)	0.01 (-0.06 - 0.09)	0.02 (-0.48 - 0.10)	-0.10 (-0.22 - 0.01)	-0.11 (-0.23 - 0.01)

	6 months to 12 months							
Conditional relative weight gain ⁽⁷⁾ (n=925)	-0.12	-0.07	-0.03	0.03	-0.01	0.01	-0.15	-0.12
	(-0.73 - 0.49)	(-0.68 - 0.55)	(-0.33 - 0.27)	(-0.26 - 0.33)	(-0.08 - 0.06)	(-0.07 - 0.08)	(-0.22 - 0.02)	(-0.23 - 0.00)
Conditional linear growth ⁽⁸⁾ (n=925)	-0.20	-0.17	0.18	0.19	0.03	0.03	-0.02	-0.02
	(-0.81 - 0.41)	(-0.78 - 0.44)	(-0.12 - 0.43)	(-0.11 - 0.49)	(-0.04 - 0.10)	(-0.04 - 0.11)	(-0.14 - 0.10)	(-0.14 - 0.10)

- (1) Regression coefficients β , 95% confidence interval [CI] 95%
- (2) Models were adjusted for sex, family income, cohort, gestational age and birthweight
- (3) Conditional relative weight gain was predicted with weight-for-age z-score (WAZ) at 11 and 12 months modelled using length-for-age z-score (LAZ) at 11 and 12 months, LAZ at birth and WAZ at birth
- (4) Conditional linear growth was predicted with LAZ at 11 and 12 months modelled using LAZ at birth and WAZ at birth
- (5) Conditional relative weight gain was predicted with WAZ at 4, 5, 6 and 7 months modelled using LAZ at 4, 5, 6 months and 7, LAZ at birth and WAZ at birth
- (6) Conditional linear growth was predicted with LAZ at 4, 5, 6 and 7 months modelled using LAZ at birth and WAZ at birth
- (7) Conditional relative weight gain was predicted with WAZ at 11, 12 months modelled using LAZ at 11, 12 months, LAZ at 4, 5, 6 and 7 months and WAZ at 4, 5, 6 and 7 months.
- (8) Conditional linear growth was predicted with LAZ at 11, 12 months modelled using LAZ at 4, 5, 6 and 7 months and WAZ at 4, 5, 6 and 7 months
- (9) HOMA IR: homeostasis model assessment of insulin resistance
- (10) SPISE: Single Point Insulin Sensitivity Estimator

Annex 1. Characteristics of participants and non-participants¹

Variables	Participants (n=1070)	Non-participants (N=871)	p value
	Mean (\pm SD) ²	Mean (\pm SD) ²	
Height (cm)	161.41 \pm 8.18	162.39 \pm 8.10	0.26
Glycaemia (mg/dl)	85.79 \pm 9.70	86.23 \pm 14.58	0.43
SPISE	6.44 \pm 1.83	6.44 \pm 2.81	0.98
QUICKI	0.34 \pm 0.02	0.34 \pm 0.03	0.75
	Median (IQR) ³	Median (IQR) ³	
BMI	25.43 (22.74-28.63)	25.91 (23.10-29.87)	0.07
Fasting Insulin (μ U/dl)	10.30 (8.30-14.20)	10.70 (8.20-14.60)	0.10
HOMA IR	2.19 (1.70-2.98)	2.23 (1.61-3.29)	0.32
Triglicerydes (mg/dl)	93.6 (69.1-130.9)	92.0 (65.0-128.0)	0.50
WAZ at birth	-0.19 (-0.71-0.48)	0.00 (-0.19-0.48)	0.93
LAZ at birth	0.20 (-0.27-0.68)	0.20 (-0.27-0.68)	0.08

(1) Non-participants due to have missing values in anthropometric measurements during the first year

(2) SD: standard deviation

(3) IQR: Interquartile range: P25-P75

(4) HOMA IR: homeostasis model assessment of insulin resistance

(5) SPISE: Single Point Insulin Sensitivity Estimator

(6) QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index

(7) BMI: Body mass index

(8) WAZ: Weight-for-age z-scores

(9) LAZ: Length-for-age z-scores

9.3 ARTÍCULO 3

Este tercer artículo de Tesis doctoral analiza concordancia de SPISE con HOMA-IR y se publicará en formato de *brief report* como producto de esta Tesis. Se decidió realizar esta publicación y no incorporar el índice al primer artículo porque en los análisis se encontró que la estimación de RI con SPISE sobredimensionaba el fenómeno. La

elección de analizar la concordancia con HOMA-IR se basó en que al ser imposible comparar con el *gold standar* (clamp euglucémico), se seleccionó el índice más utilizado por la posibilidad posterior de comparación con otras publicaciones.

SPISE index may be useful for screening and detection or early stages of insulin resistance

Authors:

Pereyra González, Isabel

López_Arana, Sandra

Abstract

Objective: This study examined whether the Single Point Insulin Sensitivity Estimator (SPISE) can offer a similar prediction of insulin resistance compared to the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR).

Design: Data from 1948 individuals (aged 22 to 28 years) participants of the ongoing LIMACHE BIRTH COHORT study was analyzed. McNemar's one degree of freedom chi-square test was conducted to evaluate the concordance between the two indices. The receiver operating characteristic (ROC) curve method was used to test the difference in ability of prediction, sensitivity, and specificity of SPISE in relation with homeostasis model assessment of insulin resistance.

Setting: Valparaiso urban and rural region, Chile

Results: According to McNemar's test we identified that the proportion of participants with IR by the SPISE index was higher than the proportion of participants with IR by the HOMA-IR index ($p < 0.001$). The area under the ROC curve (AUC) for the SPISE index was 0.68 (IC 95% 0.66-0.71), which indicates a lower profile of diagnostic accuracy of the index.

Conclusion: The identification of insulin resistance in young adult individuals by SPISE index has low accuracy. SPISE would be useful in counseling about risk of diabetes, although could not be reliable to diagnosis of insulin resistance.

Key words: insulin resistance, HOMA-IR, epidemiology

Introduction

It is well established that insulin resistance precedes dysglycemia; thus, evaluating parameters associated with metabolic dysfunction (e.g., abdominal adiposity, dyslipidemia) could be helpful to predict the development of diabetes. Even though the hyperinsulinemic-euglycemic clamp study was suggested as a gold standard test measuring insulin resistance, it is not practical in the real world due to the problem of time, labor, and cost(1). For these reasons, several simple indexes for estimating insulin resistance and the risk of diabetes have been suggested.

The homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index, the product of fasting plasma glucose (FPG) and insulin, has been suggested as a simple surrogate of insulin resistance in healthy population. HOMA-IR is the most frequently used method to determine insulin resistance (IR). Previous studies showed that the HOMA-IR index IR has moderate to strong correlation with IR assessed with the euglycemic–hyperinsulinemic clamp (0.51–0.81). However, the reliability of HOMA-IR and other indexes has been questioned, because these formulas are based on the measurements of insulin, which is easily affected by exercise and fasting hours. Then, these indexes have limitations such as lack of reproducibility, methodical discrepancies between laboratories, time-consuming methods, complexity, and invasiveness(2).

The Single Point Insulin Sensitivity Estimator (SPISE) is a novel formula to evaluate IR computed with fasting high-density lipoprotein (HDL-C), plasma triglycerides (TG) and body mass index (BMI). SPISE is based on lipid metabolism and

pathophysiologically alterations in lipid and lipoprotein metabolism are among the earliest manifestations of IR. Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy studies in individuals with IR and prediabetic states have shown higher levels of VLDL and LDL, VLDL and LDL larger as well as HDL-C smaller(3). Thus, SPISE could be a useful index of IR. However, few studies have evaluated the prevalence of IR with SPISE or compared other indexes more used to SPISE as an indicator of IR in the general population. In our prior work (in press) we studied body size at born, dysglycemia and insulin resistance variables in young adults born in Limache and Olmué in Chile, the unexpected finding was the higher prevalence of insulin resistance when we use the SPISE index. We do not have experience in the use of this index neither knowledge of other publications that include similar population and use SPISE. Thus in this referred study we only estimated insulin resistance with HOMA-IR and we decided to analyze the ability of prediction, sensitivity, and specificity of SPISE index.

Thus, the purpose of this article is to examine whether SPISE can offer a similar prediction of IR compared as has been observed with HOMA-IR. To address this issue, SPISE were assessed in young adults participants in a population-based cohort study from population living in the urban and rural areas of the municipalities of Limache and Olmué, Chile.

Methods

Study design

LIMACHE BIRTH COHORT is a cohort study from population living in the urban and rural areas of the municipalities of Limache and Olmué, Chile. A non-concurrent longitudinal design was used in the study. Limache and Olmué are located in the Valparaiso region, relatively near to the capital city of Santiago, with a total population of 63,637 inhabitants and a Human Development Index (HDI) of 0.726 for

Limache and 0.712 for Olmué (4,5). Data from two cohorts of people born in 1974-1978 (cohort 1) and 1988-1992 (cohort 2) were evaluated. There were the offspring of women residing in the municipalities of Limache and Olmué.

In the current study, the data of both cohorts were pooled. Exclusion criterium were people with missing data for fasting plasma glucose (FPG) and fasting insulin. The final sample is 1948 study participants. The cohort 1 was initially evaluated between 2001 and 2003 when the participants were aged between 22 and 28 years. The data collection in cohort 2 was carried out from 2015 to 2018 and followed the same procedures. Further details on the study methodology have been published elsewhere (6–8).

Indices of insulin resistance. HOMA-IR was calculated using the equation $\text{HOMA-IR} = \frac{\text{glucose [mg/dl]} * \text{fasting insulin } [\mu\text{u/ml}]}{405}$. SPISE: $600 * \text{HDL}^{0.185} / (\text{TG}^{0.2} * \text{BMI}^{1.338})$. Insulin resistance was defined by a HOMA-IR score higher than 2.6 and SPISE lower than 6.61 (9)(10).

Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using Stata (version 14.1). Numerical values are presented as means±s.d.'s. McNemar's one degree of freedom chi-square test was conducted to evaluate the concordance between the two variables. The receiver operating characteristic (ROC) curve method was used for testing the difference in ability of prediction, sensitivity, and specificity of SPISE in relation with HOMA-IR. P-values <0.05 were considered statistically significant.

Ethics statement

Written informed consent was obtained from the participants. The current investigation was approved by the Ethic Committee of the Faculty of Medicine at the University of

Chile and carried out by the Department of Nutrition, with the support of the Wellcome Trust and the National Research Fund of Chile (Fondecyt). All surveys used a similar methodology (8).

Results

The baseline characteristics of the subjects are shown in Table 1. A total of 1948 subjects (1106 females; mean age, 24.9 ± 1.1 years) were finally included in this study. The overall means for FPG was 86.0 ± 12.1 mg/dl, for TG 111.6 ± 63.9 mg/dl, for Cholesterol 169.9 ± 36.9 mg/dl, for HDL-C 45.5 ± 12.8 mg/dl and for Insulin 11.6 ± 4.4 μ u/ml. Mean Waist circumference was 86.5 ± 12.9 cm and BMI 26.6 ± 5.2 . Mean HOMA-IR value was 2.5 ± 1.6 and SPISE 6.4 ± 2.3 .

The prevalence of IR in the researched group was 55.3% (1077/1948) by SPISE and 36.7% (714/1948) by HOMA-IR (for the cut- off points of 6.61 and 2.6, respectively). In cases of IR according to SPISE there was concordance with HOMA-IR in 69.9% of cases (499/714). On the other hand, the majority of subjects found to be insulin-resistant according to SPISE were not insulin resistant according to HOMA-IR (574/1073 = 53.5%). There were 215 cases of IR according to HOMA-IR with SPISE > 6.61. According to McNemar's test we identified that with 5% significance the proportion of people with IR by the SPISE index was higher than the proportion of people with IR by the HOMA-IR index ($p < 0.001$).

ROC curve of the SPISE index for predicting ability of IR is shown in Fig.1. In regard to IR, the area under the ROC curve (AUC) for the SPISE index was 0.68 (IC 95% 0.66-0.71), that indicates a lower profile of diagnostic accuracy of the index. In contrast, the p value was < 0.001 , then it can be concluded that the AUC is significantly different from 0.5 and therefore there is evidence that the index does have an ability to distinguish between the two groups (insulin-resistant and not insulin-resistant). Given that the AUC-

ROC value was significant we calculated the SPISE index cut- off value, we found that the cutoff of 6.61 had 70% sensitivity, 53% specificity.

Discussion

The problem of the increase of the incidence and prevalence of T2DM continues to rise worldwide, estimating the risk of diabetes in general population would contribute to minimize the high morbidity and increasing socioeconomic costs associated with this disease (11). In this study, using a cohort of youths, we found that the novel index (SPISE) is significantly different from HOMA-IR and overestimate the insulin resistance. The SPISE was published as an index for the identification of insulin resistance attested in white adult individuals of European countries (9). Given the interethnic differences in lipid profiles, contrasting results have been reported in different ethnic groups in adulthood, the use of SPISE should be cautious in different contexts (12,13).

We have shown that the identification of insulin resistance in young adult individuals by SPISE index has low accurate. However, SPISE can be considered at cases of risk of T2DM where other factors are used jointly to make a decision of establish prevention programs. In addition, SPISE index is useful for detection of early stages or insulin resistance by a simple calculation, using only routine TG and HDL-C measurements from inexpensive single- point blood samplings in fasting state and BMI. Thus, it is possible that using SPISE, could help clinicians identify population with elevated TG and low HDL-C levels that are known to be associated with insulin resistance and T2DM. Our results thus provide compelling evidence for include this index in commonly biomarkers and suggest that this approach appears to be effective in screening although may exacerbate the disorder incidence (14).

In summary, we have presented a new index for diagnosis of insulin resistance and proved it compared with the HOMA-IR which is an index widely used in clinic and

epidemiological research. In spite of the low accuracy of SPISE index, it can aid in the identification of chronic diseases and could be incorporated into daily clinical practice. The index presented here is a cost-effective detection tool in cases of probability of insulin resistance, in contrast it not has diagnosis accuracy. Furthermore, SPISE would be useful in counseling about risk of diabetes and should always be in the pragmatic context of the patient's comorbidities.

Acknowledgments

The authors acknowledge the study participants and the research team. We acknowledge to the deceased Prof. Hugo Amigo Cartagena, institutional head who provided general support.

I.P has a fellowship by the ANII/2659/017. S.L-A was supported by FONDECYT, grant number 11190931. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

Author Contributions

I.P conceived the study, collected literature, analyzed data, drafted the article and wrote the manuscript and approved the final version to be published. S.L-A made substantial contributions to the analysis and interpretation of data and revised the article critically for important intellectual content. The authors read and approved the final manuscript.

We have no conflicts of interest to disclose. We declare our entire responsibility for the manuscript's content.

References

1. Kim HJ, Moon JS, Park IR, Kim JH, Yoon JS, Won KC, et al. A Novel Index Using Soluble CD36 Is Associated with the Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus: Comparison Study with Triglyceride-Glucose Index. *Endocrinol Metab* [Internet]. 2017;32(3):375. Available from:

<https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3803/EnM.2017.32.3.375>

2. Van Der Aa MP, Knibbe CAJ, Boer A De, Van Der Vorst MMJ. Definition of insulin resistance affects prevalence rate in pediatric patients: A systematic review and call for consensus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(2):123–31.
3. Kharroubi AT. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes* [Internet]. 2015;6(6):850. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v6/i6/850.htm>
4. PNUD Chile. SERIE DH S | en Chile [Internet]. 2000 [cited 2019 Jun 13]. Available from: <http://desarrollohumano.cl/idh/category/serie-dh-s/>
5. INE. Censos de Población y Vivienda 2002 y 2017 [Internet]. Instituto Nacional de Estadísticas Chile. 2018 [cited 2019 Jun 16]. Available from: <https://reportescomunales.bcn.cl/2017/index.php/Limache/Población>
6. Amigo H, Ale D, Varela N, Peruga A, Bustos P. Patrón de tabaquismo y nivel socioeconómico en dos cohortes de adultos jóvenes. *Rev Med Chil.* 2018;146(2):168–74.
7. Amigo H, Bustos P, Alvarado ME, Barbieri M, Bettiol H, Da Silva AAM, et al. Size at birth and lipoprotein concentrations in adulthood: Two prospective studies in Latin American cities. *J Epidemiol Community Health.* 2010;64(10):855–9.
8. Amigo H, Bustos P, Zumelzú E, Rona RJ. Cohort Profile: The Limache, Chile, birth cohort study. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2017 Jul 13];43(4):1031–9. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dyt091>
9. Paulmichl K, Hatunic M, Højlund K, Jotic A, Krebs M, Mitrakou A, et al. Modification and validation of the triglyceride-to-HDL cholesterol ratio as a surrogate of insulin sensitivity in white juveniles and adults without diabetes mellitus: The single point insulin sensitivity estimator (SPISE). *Clin Chem.* 2016;62(9):1211–9.
10. Bustos P, da Silva AAM, Amigo H, Bettiol H, Barbieri MA. Metabolic syndrome in

young adults from two socioeconomic Latin American settings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(8):581–9.

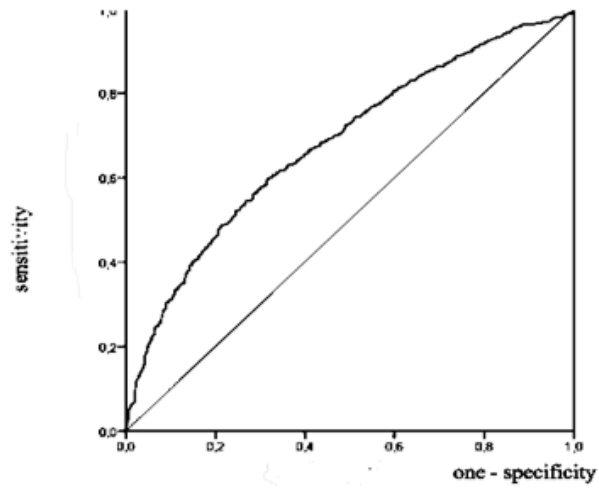
11. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la diabetes de la FID [Internet]. 6ta ed. Vol. 3, Federación Internacional de Diabetes. 2013. 181 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmmed.2014.09.007%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.10.016%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1080/13102818.2016.1170631>
12. De Giorgis T, Marcovecchio ML, Giovanni I Di, Giannini C, Chiavaroli V, Chiarelli F, et al. Triglycerides-to-HDL ratio as a new marker of endothelial dysfunction in obese prepubertal children. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(2):173–80.
13. Giannini C, Santoro N, Caprio S, Kim G, Lartaud D, Shaw M, et al. The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: Association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes Care.* 2011;34(8):1869–74.
14. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 [cited 2017 Jul 13];37(Supplement 1):S81–90. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/37/Supplement_1/S81.full.pdf

Table 1. Characteristics of young adults by sex

Variables	Total	Males	Females
	n=1948	n=842	n=1106
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
Age , y	24.91±1.07	24.99±1.10	24.84±1.15
Glucose, mg/dl	85.99±12.12	87.86±13.78	84.56±10.46
Triglycerides, mg/dl	111.56±63.87	122.17±71.07	103.30±56.36
Cholesterol, mg/dl	169.87±36.89	169.39±36.22	170.24±37.40
HDL cholesterol, mg/dl	45.51±12.78	43.89±12.25	46.75±13.04
Insulin, µu/ml	11.57±4.39	11.27±4.28	11.72±4.47
Waist circumference, cm	86.49±12.93	88.14±12.03	85.24±13.45
BMI	26.62±5.17	26.26±4.62	26.89±5.56
HOMA-IR	2.53±1.58	2.64±1.89	2.44±1.29
SPISE	6.44±2.31	6.28±1.72	6.51±1.85

Abbreviations: BMI=body mass index; HDL=high-density lipoprotein; HOMA-IR= homeostasis model assessment of insulin resistance; SPISE= Single Point Insulin Sensitivity Estimator.

Figure 1 ROC curve of predictive ability of SPISE



Area under curve: 0.680

10 DISCUSIÓN

Este capítulo reflexiona sobre los principales resultados producidos en las etapas que conformaron esta tesis. Para este propósito, se organiza el capítulo en los siguientes temas: i) Breve resumen de los hallazgos principales, ii) Discusión acerca de los aspectos metodológicos, iii) Fortalezas y limitaciones, iv) Conclusiones generales y recomendaciones.

10.1 BREVE RESUMEN DE LOS HALLAZGOS PRINCIPALES

La discusión se enfoca a los hallazgos de estado nutricional al nacimiento y crecimiento en el primer año de vida y su relación con las alteraciones metabólicas que predicen diabetes, enfatizando en el contraste con las hipótesis de investigación planteadas en un inicio.

Las cohortes de adultos jóvenes que participaron en el estudio tenían una media de edad de 25 años y 56% eran mujeres. Respecto a los factores relacionados a estilo de vida en la adultez, 49% eran fumadores, 72% sedentarios, 55% presentaban sobrepeso y obesidad y 45% obesidad abdominal. En relación a su peso al nacer 7% de los participantes habían sido bajo peso (9% en la cohorte 1 y 5 en la cohorte 2), y 6% habían nacido macrosómicos (4% en la cohorte 1 y 7% en la cohorte 2).

Ambas cohortes de estudio presentan resultados comunes, incluyendo valores similares de glicemia, insulina y perfil lipídico (excepto HDL). Por otro lado, se visualiza tanto en los factores tempranos como los actuales estudiados, el cambio del perfil epidemiológico y en algunos aspectos del estilo de vida, entre las cohortes. Respecto a las variables de estado nutricional, los integrantes de la cohorte 2 presentaron mayor peso

al nacimiento, mayor IMC actual y obesidad abdominal. En cuanto a los lípidos sanguíneos, las concentraciones de HDL fueron menores en los integrantes de la cohorte 2. Sin embargo, esta misma cohorte presenta factores protectores para ECNT, como lo son el menor sedentarismo y menor consumo de tabaco. Estos cambios asociados a estilos de vida son coherentes con lo publicado en la ENS 2016-2017 (29).

A partir de los resultados obtenidos en la presente Tesis, se analiza la posibilidad de comprobación de la hipótesis de investigación inicialmente propuestas.

Hipótesis 1. *Los individuos con estado nutricional alterado al nacimiento (bajo peso o peso insuficiente al nacer o macrosomía) y crecimiento excesivo u obesidad en el primer año de vida presentan un riesgo incrementado de manifestar alteraciones metabólicas que predicen diabetes.*

En base a los resultados de esta Tesis se rechaza la hipótesis tal como fue planteada, sin embargo, si se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre el estado nutricional alterado al nacimiento y crecimiento en el primer año de vida con alteraciones metabólicas que predicen diabetes las cuales se describen a continuación.

En relación al menor peso al nacer y alteraciones metabólicas que predicen DMII, se encontró que a medida que disminuía el peso (cuando se analizó este en forma continua) aumentaba la probabilidad de presentar RI más disglucemia (prediabetes y diabetes). Asimismo, también esta asociación se mantuvo en aquellos jóvenes que registraron un peso al nacimiento menor a 3.000g, pues presentaban mayor probabilidad de alteraciones metabólicas.

Con respecto al alto peso al nacer (≥ 4.000 g) los resultados mostraron no hubo asociación estadísticamente significativa con RI más disglucemia (prediabetes y diabetes), cuando se realizaron los análisis para el total de la muestra. Sin embargo, la tendencia en

las variables glicemia y RI fue que la macrosomía se asociaba en forma negativa. En cuanto a glicemia en la adultez, el grupo de macrosómicos tenía una media de 85,94 mg/dl y los no macrosómicos 86,05 mg/dl (datos no incluidos en los manuscritos). La RI presentó prevalencia de 32,7% , en el grupo de macrosómicos y de 37,1% en los no macrosómicos (datos no incluidos en los manuscritos). Al segmentar por sexo, se comprobó asociación de macrosomía y RI más disglucemia en los hombres (OR: 0,45, 95% CI: 0,22-0,92, p: 0,027; datos no incluidos en los manuscritos), esta relación no se presentó en las mujeres. Las diferencias de género en la programación del desarrollo han sido previamente descritas y pudieran ser resultado de disparidades en autocuidado y/o estilos de vida (136). Datos epidemiológicos con poblaciones nacidas en épocas de hambruna reportaron asociaciones específicas relacionadas al sexo y la diabetes, a su vez estas relaciones varían de acuerdo a la edad (137).

La falta de significación estadística entre macrosomía y alteraciones metabólicas que predicen diabetes en el total de la muestra evaluada en esta Tesis, a diferencia de lo que han encontrado en los estudios de Hillier y Boney, podría interpretarse de 2 maneras: posiblemente exista un efecto significativo pero habría que aumentar el tamaño de la muestra o trabajar con una muestra más heterogénea para visualizarlos en este tipo de análisis, o bien, quizás el efecto de la macrosomía sea pequeño o nulo cuando el principal determinante temprano parece ser la desnutrición intrauterina (97,138). En aras de confirmar si el problema se relaciona al tamaño de la muestra, se realizó el cálculo del tamaño muestral mínimo que se necesita para responder la hipótesis de esta tesis, con la fórmula para estimación de proporciones, que se utiliza cuando se busca comparar probabilidades. Para ello se utilizó la información aportada por la presente investigación. Se utilizaron las proporciones de RI en el grupo macrosómico y no macrosómico (32,7% y 37,1%, respectivamente), con un 95% de confianza y un 80% de poder (Anexo 5:

Cálculo del tamaño muestral mínimo para comparar macrosómicos y no macrosómicos). Tal como se presenta en el Anexo, el tamaño muestral mínimo calculado debería ser de 243 personas en el grupo de los macrosómicos y la misma cantidad en el grupo a comparar. El tamaño de la muestra de esta tesis fue de 1948 personas con datos de peso al nacer, superando al valor mínimo calculado en total, sin embargo sólo había 110 macrosómicos. Concluyendo que hace falta mayor tamaño de muestra de personas macrosómicas.

Se encontró una relación entre la glicemia y emaciación, sobrepeso y aumento de peso condicional. La emaciación y la ganancia de peso relativa condicional más baja durante el primer año se asociaron con una glicemia más alta, independientemente de los factores al nacer. En relación a la ganancia de peso relativa condicional, el período que al parecer influiría sobre la glicemia en la adultez correspondería a los primeros 6 meses de vida postnatal. En cambio, el sobrepeso en el primer año se asoció a menor glicemia en la adultez.

Se demostró una contribución fetal y del estado nutricional en el primer año, sobretodo en el primer semestre de la vida, a RI y alteraciones metabólicas que predicen diabetes en el adulto joven en cohortes nacidas en diferentes etapas de transición epidemiológica.

Hipótesis 2. *Los individuos que nacieron a finales de la década de los 80 y principio de los 90 han estado expuestos a mayor peso al nacer y crecimiento excesivo u obesidad en el primer año de vida y presentan un riesgo incrementado de manifestar alteraciones metabólicas que predicen diabetes.*

En base a los resultados de esta Tesis, se comprueba que los individuos que nacieron a finales de la década de los 80 y principio de los 90 han estado expuestos a

mayor peso al nacer. La prevalencia de BPN fue aproximadamente la mitad entre los individuos de la cohorte 2, comparados con los que nacieron en la década anterior. Al contrario, la macrosomía fue el doble en la cohorte más joven.

En la cohorte que nació recientemente, quienes habían pesado menos de 3.000g al nacimiento tenían más probabilidades de presentar alteraciones metabólicas que predicen DMII. Por tanto se podría afirmar que existe una probabilidad incrementada de manifestar alteraciones metabólicas que predicen diabetes asociada a la exposición en la vida intrauterina a déficit nutricional y en la vida postnatal a un ambiente de postransición epidemiológica.

Se rechaza la hipótesis de investigación planteada de que frente a mayor peso al nacer y crecimiento excesivo u obesidad en el primer año de vida, existe un riesgo incrementado de manifestar alteraciones metabólicas que predicen diabetes. Al segmentar por cohorte de nacimiento, la cohorte que nació recientemente presentó asociación negativa del peso al nacer con alteraciones metabólicas que predicen diabetes, mientras estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas en la cohorte 1.

10.2 DISCUSIÓN ACERCA DE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS

En este apartado se presentan reflexiones sobre los desafíos metodológicos en el desarrollo de la investigación, relacionados principalmente a la reconstrucción en el tiempo de las variables independientes y la operacionalización de la variable dependiente.

Las contribuciones de esta investigación no se limitaron únicamente al objetivo planteado en un comienzo, sino que también hizo aportes metodológicos innovadores. En esta línea se realizó un proceso de análisis del crecimiento en el primer año con una metodología que estudia el incremento condicional de peso y altura y posibilita

independizar cada medición de la medición anterior, cumpliendo así el supuesto estadístico de independencia de las observaciones con el fin de obtener inferencias válidas. Dado que en el proceso de identificación de individuos con RI resultó que el índice SPISE sobredimensionaba el fenómeno, se realizó un artículo metodológico para analizar la concordancia con HOMA-IR y las características de SPISE en relación a sensibilidad, especificidad y habilidad para predecir RI.

Adicional a las hipótesis planteadas y analizadas anteriormente, esta tesis presentó un desafío al utilizar el índice SPISE por ser un novel estimador de RI. El SPISE se publicó como un índice para la identificación de la resistencia a la insulina atestiguada en individuos adultos de raza blanca de países europeos (56). En el avance de los análisis se encontró que la estimación de RI con SPISE sobredimensionaba el fenómeno. Luego del análisis comparativo con HOMA-IR se puede concluir que sería útil para asesorar sobre el riesgo de diabetes y siempre debería estar en el contexto pragmático de las comorbilidades del paciente, pero no como un índice de diagnóstico de RI. Además, dadas las diferencias interétnicas en los perfiles de lípidos, se han reportado resultados contrastantes en diferentes grupos étnicos en la edad adulta, el uso de SPISE debe ser cauteloso en diferentes contextos (55,139).

10.3 FORTALEZAS Y LIMITACIONES

La principal fortaleza de esta Tesis consiste en la disponibilidad de datos de dos cohortes de nacimiento, en la misma localidad y que nacieron en diferentes décadas y períodos de transición epidemiológica. Este diseño de estudio es interesante en sí mismo porque hay pocos estudios publicados en países con similares condiciones de aceleración de transición epidemiológica que hayan estudiado el peso al nacer, crecimiento temprano y biomarcadores de DMII en adultos jóvenes.

A su vez, la muestra es representativa de los entornos semirurales y urbanos en el contexto de la epidemia actual de ECNT en Chile. Se puede observar que la prevalencia de la prediabetes, la diabetes, la ir IR y la obesidad que se han notificado aquí son similares a las notificadas en cohortes urbanas y rurales comparables de los países desarrollados. La validez externa de esta investigación, por tanto, la posibilidad de generalizar los resultados a lugares similares a Limache es un elemento que fortalece la calidad de la investigación y la evidencia que esta genera.

Entre las fortalezas de la Tesis está la operacionalización de las variables. Las principales mediciones de exposición y resultados no se basan en información autoinformada, sino en mediciones clínicas, biomarcadores y registros de salud de peso al nacer. Otra fortaleza es que los datos fueron recopilados por personal capacitado para este propósito y se siguieron procedimientos estandarizados. Finalmente, los modelos fueron ajustados por varios confusores importantes evaluados con herramientas validadas.

Esta Tesis presentó también algunas limitaciones. Una de las más importantes es la referida a la muestra, la cuál tenía datos faltantes en las variables independientes y dependientes o las variables de ajuste en un 13% de los participantes, lo que determinó que se no se pudiera incluir a todos los integrantes de la población estudiadas en los análisis inferenciales. Esta reducción del tamaño muestral puede reducir la potencia estadística calculada inicialmente para detectar las diferencias en los análisis bivariados y multivariados realizados. Además, no podríamos descartar que hubiera sesgo de selección debido a los datos faltantes en algunas personas que habían sido seleccionadas para participar en el estudio.

Esa diferencia entre los participantes totales y quienes tenían completitud de los datos en las variables de interés fue más evidente cuando se realizó el análisis de estado

nutricional y crecimiento en el primer año. Para considerar esta situación se anexó una tabla comparativa sobre las características, en cuanto a las variables dependientes y confusoras, de la muestra incluida en el estudio de estado nutricional y crecimiento en el primer año y quienes no se pudieron incluir. Finalmente, este análisis determinó que no habían diferencias entre las dos subpoblaciones (tabla en Anexo del artículo 2).

En cuanto a la calidad de las medidas referentes al nacimiento y al primer año de vida (que fueron recogidas de registros médicos de los servicios de salud), para la presente Tesis se asumió que los registros de salud eran fuentes confiables, sin embargo podrían constituir una debilidad debido a errores en ellos. No encontramos publicaciones chilenas sobre la validez de los registros, sin embargo, en un estudio colombiano que tuvo como objetivo examinar la validez del recuerdo del peso al nacer de sus hijos por parte de las madres, solo el 33% de las madres recordaron el peso al nacer de sus hijos con exactitud (140). Debido a que la situación ideal sería recoger todas las variables con los mismos procedimientos de calidad, la recomendación es utilizar estos datos de fuentes secundarias con precaución en estudios epidemiológicos, porque existe una brecha significativa entre los datos que se capturan durante la atención clínica de rutina y los datos estructurados necesarios para análisis secundarios (141).

Otra limitación fue la forma de evaluación de la actividad física, el consumo de tabaco y la composición corporal la cual difirió en las dos cohortes. Para resolver esto, se utilizaron únicamente las preguntas y mediciones que se efectuaron de la misma manera entre cohortes. Pero esto también redujo la posibilidad de utilizar mayor variedad de dimensiones en las variables.

Además, no se podría descartar la posibilidad que el peso al nacer no refleje factores nutricionales intrauterinos. Aunque hay otros factores, como por ejemplo la herencia, el peso al nacer sigue siendo la variable más utilizada para evaluar la

desnutrición fetal. Por lo tanto, una limitación de nuestro estudio, compartida con otros que han estudiado el mismo tema, es que el peso al nacer podría en algunos casos no estar reflejando la nutrición en la vida fetal.

La presencia de otros posibles confusores, podrían modificar las asociaciones encontradas, si bien se utilizaron variables de ajuste relacionadas a factores socioeconómicos, estado nutricional, actividad física y perfil lipídico, alguna confusión residual podría permanecer. Por ejemplo, factores relacionados al embarazo (preeclamsia, peso de la madre, etc), la lactancia materna y alimentación complementaria y los determinantes sociales, que han sido variables de ajuste en otros estudios. A su vez, el tiempo transcurrido entre el nacimiento de las personas de la cohorte 1 y 2 podría haber modificado algunas variables confusoras que no fueron incluidas en este estudio. Como futuras líneas de investigación en este mismo proyecto sería interesante considerar mediadores potenciales entre el peso al nacer y alteraciones metabólicas que predicen diabetes, como el estado nutricional en las etapas del curso de la vida, cambios sociales y cambios en el patrón de alimentación a lo largo de la vida (amamantamiento, alimentación con fórmula, introducción de sólidos, consumo de alimentos ultraprocesados, etc).

10.4 CONCLUSIONES GENERALES Y RECOMENDACIONES

Finalmente, se presentan recomendaciones, futuras líneas de investigación y las conclusiones enfatizando en su transferencia a las actuales políticas de salud de abordaje del niño, la niña y la embarazada en Chile.

La prevalencia de ECNT y dentro de ellas la DMII ha alcanzado proporciones epidémicas en el mundo. En el contexto de una nueva transición epidemiológica en la cual surge la pandemia de COVID-19, existe evidencia de una mayor incidencia y gravedad de COVID-19 en pacientes con diabetes (142). Una posible explicación puede ser que el COVID-19 tendría efecto sobre la fisiopatología de la diabetes, aunque este efecto podría estar potenciado porque los sistemas de salud, en aras de destinar mayores recursos al combate de la novel pandemia, hayan descuidado la atención de las personas con enfermedades crónicas. Además, debido a que en la mayoría de los países los gobiernos restringieron la movilidad y los servicios, ocasionando como efecto colateral acceso limitado a la atención médica, algunos pacientes con DMII pueden haber experimentado dificultades para controlar su enfermedad (143).

La cantidad de personas a las cuales la DMII afecta, la vulnerabilidad que determina; relacionada a sus comorbilidades, a su interacción con otras patologías crónicas o también agudas, como el caso del COVID-19, y los costos (personales, en cuanto a comorbilidades y calidad de vida y de los sistemas de salud) que apareja, hacen imprescindible conocer los factores de riesgo para implementar medidas de prevención eficaces. Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados han investigado poblaciones de adultos y adultos mayores y los factores de riesgo relacionados al estilo de vida durante la vida adulta. En los últimos 25 años, han aparecido investigaciones que han cuestionado la determinación de la diabetes únicamente desde los factores de riesgo conocidos que ocurren en la vida adulta, asociados a estilos de vida. Actualmente, el enfoque está puesto hacia los factores de las etapas tempranas de la vida. En dicho escenario, la presente tesis doctoral analizó la asociación entre medidas antropométricas al nacimiento y en el primer año sobre la presencia de alteraciones metabólicas que predicen DMII en el adulto joven

y comparar estos efectos aislados y combinados en dos cohortes de nacimiento. Los hallazgos pretenden aportar evidencia epidemiológica a las políticas de promoción y prevención de la salud en la población tanto en el contexto de Chile como en otras sociedades que estén cursando en etapas de postransición epidemiológica. Además, aportan información relevante para el entendimiento de los caminos causales involucrados en la generación de alteraciones metabólicas que predicen diabetes, siendo el hallazgo principal de este trabajo, la confirmación de que estos caminos difieren según la nutrición intrauterina y en el primer año de vida.

El hallazgo principal de esta Tesis fue la existencia de diferencias en cuanto a la presencia de alteraciones metabólicas que predicen diabetes en el adulto joven en relación con la nutrición intrauterina y en el primer año de vida postnatal. Estas alteraciones son mayores cuando impera el déficit nutricional tanto en la vida intrauterina como en los primeros meses de vida postnatal. Es así como se observó que el menor peso al nacer se asoció a alteraciones metabólicas, y la presencia de algún grado de emaciación se asoció con mayor glicemia, mientras que de manera opuesta, el sobrepeso y el mayor aumento de peso durante el primer año se asociaron con menores niveles de glicemia.

En relación a la relevancia de los hallazgos para la Salud pública se estableció la importancia de dar alta prioridad a la prevención de la desnutrición fetal para limitar el aumento de la DMII y las comorbilidades asociadas. Si durante la vida fetal se programa un fenotipo que determina la DMII en la adultez, la necesidad de intervenciones que disminuyan los factores de riesgo se vuelve necesaria en extremo. Además, el logro de un crecimiento postnatal adecuado puede ser tan importante para la reducción de ECNT como la adecuada nutrición en la vida intrauterina.

Los resultados sugieren que el embarazo podría ser un período óptimo para educación e intervenciones nutricionales. De los resultados de este estudio surge la relevancia de los controles en salud durante el embarazo, que se programan para evaluar el curso de la gestación y eventualmente detectar anomalías durante el desarrollo intrauterino y los problemas o patologías maternas que puedan condicionar la salud y el crecimiento del feto, como preeclampsia, enfermedad hipertensiva del embarazo y malnutrición materna. Las mujeres embarazadas y los profesionales de salud deben ser conscientes de la importancia de optimizar el estado nutricional, control metabólico y tratamiento de complicaciones que se presenten en el embarazo. Es pertinente comentar, que en mi Tesis de Maestría, realizada con puerperas chilenas, encontré mejores resultados en cuanto estado nutricional y hábitos alimentarios en aquellas mujeres que habían acudido a mayor número de controles de salud (118). Por tanto, en este sentido, el embarazo es una ventana de oportunidad para implementar estrategias para mejorar el peso al nacer a través de un adecuado estado nutricional y control metabólico de la embarazada, porque son más frecuentes los contactos con el equipo de salud y por lo general la embarazada es más susceptible a los mensajes de salud. Finalmente, la evidencia generada en esta Tesis pretende contribuir al desarrollo de capacidades en temáticas que permitirán instalar el enfoque de prevención temprana de las ECNT en la cultura del sector salud y rediseñar los programas de Salud de los/as Niños/as y Salud de la Mujer (Salud Sexual y Reproductiva) de Chile.

Para futuras investigaciones, sería interesante continuar con el estudio de adultos jóvenes para comprender mejor la ocurrencia de alteraciones metabólicas que predicen diabetes, particularmente en relación con distintas cohortes de nacimiento, considerando la tendencia secular que los factores de riesgo asociados a la transición epidemiológica

han experimentado en las últimas décadas. Un desafío mayor sería estudiar cohortes que den la posibilidad de analizar trayectorias de crecimiento en el tiempo, teniendo en cuenta la fuerte correlación entre las mediciones repetidas a lo largo del tiempo y los determinantes del DMII encontrados en este estudio. Los hallazgos sobre SPISE sugieren que se necesita más investigación para comprender el papel del estado nutricional temprano y el crecimiento en los niveles de este indicador; esta posibilidad se probaría mediante análisis de cohortes que aborden los resultados relacionados con la composición corporal, las concentraciones de glucosa y los perfiles de lípidos.

11 BIBLIOGRAFÍA

1. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. *Lancet* [Internet]. 2011;378(9786):169–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60614-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60614-4)
2. World Health Organization (WHO). Global Report on Diabetes [Internet]. Vol. 978, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global. 2016. Available from: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.htmlhttp://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html<https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871><http://www.who.int/about/licensing/>
3. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2017 Jul 13];37(Supplement_1):S81–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357215>
4. World Bank Group. World Development Report 2016: Digital Dividends [Internet]. Vol. 65, World Development REport. World Bank Group; 2016. Available from: <http://elibrary.worldbank.org/doi/book/10.1596/978-1-4648-0671-1>
5. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(January):S11–24.
6. Karageorgi S, Alsmadi O, Behbehani K. A review of adult obesity prevalence, trends, risk factors, and epidemiologic methods in Kuwait. *J Obes* [Internet]. 2013 Dec 17 [cited 2017 Jul 13];2013:1–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24455212>
7. Fall CHD. Fetal programming and the risk of noncommunicable disease. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2013 Mar [cited 2017 Jul 13];80 Suppl 1(0 1):S13-20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22829248>

8. OMS | Obesidad y sobrepeso [Internet]. WHO. World Health Organization; 2016 [cited 2017 Aug 9]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
9. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* [Internet]. 2016; 388(10053):1659-724. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2816%2931679-8>
10. World Health Organization. *The World Health Report 2002. Reducing Risks, promoting healthy life*. Geneva; 2002.
11. Van Lieshout RJ, Boyle MH, Saigal S, Morrison K, Schmidt LA. Mental health of extremely low birth weight survivors in their 30s. *Pediatrics* [Internet]. 2015;135(3):452–9. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/135/3/452.full.pdf+html%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=2015812424%5Cnhttp://202.120.227.56:3210/sfxlcl3?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1542/peds.2014-3143>
12. Batty GD, Calvin CM, Brett CE, Čukić I, Deary IJ. Childhood Body Weight in Relation to Cause-Specific Mortality: 67 Year Follow-up of Participants in the 1947 Scottish Mental Survey. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Feb [cited 2017 Jul 13];95(6):1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26871765>
13. Barker DJP, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2002 Dec [cited 2017 Jul 13];31(6):1235–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12540728>
14. Lane RH. Fetal programming, epigenetics, and adult onset disease. *Clin Perinatol* [Internet]. 2014;41(4):815–31. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2014.08.006>

15. Danaei G. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: A pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants. *Lancet*. 2014;383(9921):970–83.
16. Hanson M. The birth and future health of DOHaD. *J Dev Orig Health Dis*. 2015;6(5):434–7.
17. International Society for Development Origins of Health and Disease [Internet]. [cited 2019 Sep 25]. Available from: <https://dohadsoc.org/>
18. Langley-Evans SC, McMullen S. Developmental origins of adult disease. *Med Princ Pract*. 2010;19(2):87–98.
19. Mujica-Coopman F, Navarro-Rosenblatt D, López-Arana S, Corvalán C. Nutrition status in adult Chilean population: economic, ethnic and sex inequalities in a post-transitional country. *Public Health Nutr*. 2020;2016(7):1-12.
20. Wild Sarah, Roglic Gojka, Green Anders, Sicree Richard, Hilary K. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047–53.
21. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la diabetes de la FID [Internet]. 6ta ed. Vol. 3, Federación Internacional de Diabetes. 2013. 181 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmmed.2014.09.007%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.10.016%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1080/13102818.2016.1170631>
22. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4–14.
23. Popkin BM. The Nutrition Transition and Its Relationship to Demographic Change. In: Semba R, Bloem M, editors. *Nutrition and Health in Developing Countries*. 1st. New Jersey; 2001. p. 427–45.

24. Mayer-Davis EJ, Beyer J, Bell RA, Dabelea D, D'Agostino R, Imperatore G, et al. Diabetes in African American youth. *Diabetes Care*. 2009;32(SUPPL. 2).
25. Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: A growing concern. *Lancet*. 2002;359(9318):1690–2.
26. Guerin, A, Nisenbaum, R, Ray J. Use of Maternal GHb Concentration to Estimate the Risk of Congenital Anomalies. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1920–5.
27. Ministerio de Salud. Departamento Ciclo Vital. Guía diabetes y embarazo. Gobierno de Chile. 2016.
28. Galliano D, Bellver J. Female obesity: Short- and long-term consequences on the offspring. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(7):626–31.
29. Ministerio de Salud del Gobierno de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 Primeros resultados [Internet]. Santiago de Chile; 2017. Available from: http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
30. Engelmann G, Lenhartz H, Grulich-Henn J, Davis TM, Ee CK, Invitti C, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;351(11):1146–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15359432 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15359431
31. Sack M. Obesity and Cardiac Function – The Role of Caloric Excess and its Reversal. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2013;10:1–10.
32. Cali AM, Caprio S. Prediabetes and type 2 diabetes in youth: an emerging epidemic disease? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2008;15(2):123–7. Available

from: http://www.gnmhealthcare.com/pdf/03-2008/03/1534466_Prediabetesandtype2diabet.pdf

33. Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(3):638–44.
34. Bacha F, Nesliham G AS. Measures of B-cell Function during Oral Glucose Tolerance Test and Liquid Mixed Meal and the Hyperglycaemic Clamp. *J Pediatr*. 2008;152(5):618–21.
35. Dalmau Serra J, Vitoria Miñana I. Complicaciones de la obesidad. *Rev Esp Pediatr*. 2008;64(1):35–40.
36. Morrison JA, Friedman LA, Wang P, Glueck CJ. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *J Pediatr* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2018 Mar 17];152(2):201–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18206689>
37. Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, Thomson R, Schmidt MD, Srinivasan SR, et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2010;122(16):1604–11.
38. Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet PZ, Cleman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
39. Lucas E, Cruces-Sande M, Briones AM, Salices M, Mayor F, Murga C, et al. Molecular pathophysiology of obesity-related diseases: Multi-organ integration by GRK2. *Arch Physiol Biochem*. 2015;121(5):163–77.
40. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med*. 2002;19(7):527–34.

41. Lee S, Muniyappa R, Yan X, Chen H, Yue LQ, Hong E-G, et al. Comparison between surrogate indexes of insulin sensitivity and resistance and hyperinsulinemic euglycemic clamp estimates in mice. *AJP Endocrinol Metab* [Internet]. 2007;294(2):E261–70. Available from: <http://ajpendo.physiology.org/content/294/2/E261.full-text.pdf+html%5Cnhttp://ajpendo.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpendo.00676.2007>
42. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(4):1401–6.
43. Shaibi GQ, Goran MI. Examining Metabolic Syndrome Definitions in Overweight Hispanic Youth: A Focus on Insulin Resistance. *J Pediatr*. 2008;152(2):171–6.
44. Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? *Diabetes Care*. 2006;29(7):1599–604.
45. Bacha F, Saad R, Gungor N, Janosky J, Arslanian SA. Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: Race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2534–40.
46. Goran M, Gower B. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50(11):2444–50.
47. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: Consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5189–98.
48. Abbasi F, Silvers A, Viren J, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and a direct measure of insulin-mediated glucose disposal: Comparison of fasting versus post-glucose load measurements. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;136:108–15.

49. Timoteo AT, Miranda F, Carmo MM, Ferreira RC. Optimal cut-off value for homeostasis model assessment (HOMA) index of insulin-resistance in a population of patients admitted electively in a Portuguese cardiology ward. *Acta Med Port.* 2014;27(4):473–9.
50. Henríquez S, Jara N, Bunout D, Hirsch S, de la Maza MP, Leiva L, et al. Variability of formulas to assess insulin sensitivity and their association with the Matsuda index. *Nutr Hosp* [Internet]. 2013;28(5):1594–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24160221>
51. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *AJP Endocrinol Metab* [Internet]. 2007;294(1):E15–26. Available from: <http://ajpendo.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpendo.00645.2007>
52. Van Der Aa MP, Knibbe CAJ, Boer A De, Van Der Vorst MMJ. Definition of insulin resistance affects prevalence rate in pediatric patients: A systematic review and call for consensus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(2):123–31.
53. Furugen M, Saitoh S, Ohnishi H, Akasaka H, Mitsumata K, Chiba M, et al. Matsuda-DeFronzo insulin sensitivity index is a better predictor than HOMA-IR of hypertension in Japanese: The Tanno-Sobetsu study. *J Hum Hypertens.* 2012;26(5):325–33.
54. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: Results from the san antonio metabolism study. *Diabetes.* 2017;66(4):815–22.
55. Giannini C, Santoro N, Caprio S, Kim G, Lartaud D, Shaw M, et al. The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: Association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes Care.* 2011;34(8):1869–74.
56. Paulmichl K, Hatunic M, Højlund K, Jotic A, Krebs M, Mitrakou A, et al. Modification and validation of the triglyceride-to-HDL cholesterol ratio as a surrogate of insulin

sensitivity in white juveniles and adults without diabetes mellitus: The single point insulin sensitivity estimator (SPISE). *Clin Chem*. 2016;62(9):1211–9.

57. Zhou M cen, Zhu L, Cui X, Feng L, Zhao X, He S, et al. The triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio as a predictor of insulin resistance but not of β cell function in a Chinese population with different glucose tolerance status. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2016;32(7):768–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-016-0270-z>
58. Mcauley KA, Williams SM, Mann JJ, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care*. 2001;24(3):460–4.
59. Australian Government/National Health and Medical Research Council. Epigenetics and Health [Internet]. 2013. Available from: https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/g005_epigenetics_health_150622.pdf
60. Salameh Y, Bejaoui Y, El Hajj N. DNA Methylation Biomarkers in Aging and Age-Related Diseases. *Front Genet*. 2020;11:1–11.
61. Kopec G, Shekhawat P, Mhanna M. Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther* [Internet]. 2017 Jul 6 [cited 2018 May 11];Volume 10:285–95. Available from: <https://www.dovepress.com/prevalence-of-diabetes-and-obesity-in-association-with-prematurity-and-peer-reviewed-article-DMSO>
62. El Hajj N, Schneider E, Lehnen H, Haaf T. Epigenetics and life-long consequences of an adverse nutritional and diabetic intrauterine environment. *Reproduction*. 2014;148(6):R111–20.
63. Desai M, Beall M, Ross M. Developmental origins of obesity. *Int J Gynecol Obstet*

[Internet]. 2013;119(1):S236. Available from:
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=70905230>

64. Carolan-Olah M, Duarte-Gardea M, Lechuga J. A critical review: early life nutrition and prenatal programming for adult disease. *J Clin Nurs*. 2015;24(23–24):3716–29.
65. Baptiste-Roberts K, Nicholson WK, Wang N-Y, Brancati FL. Gestational Diabetes and Subsequent Growth Patterns of Offspring: The National Collaborative Perinatal Project. *Matern Child Health J* [Internet]. 2012 Jan 17 [cited 2017 Jul 13];16(1):125–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21327952>
66. Ravelli G-P, Stein ZA, Susser MW. Obesity in Young Men after Famine Exposure in Utero and Early Infancy. *N Engl J Med* [Internet]. 1976 Aug 12 [cited 2017 Aug 20];295(7):349–53. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197608122950701>
67. Hales CN, Ozanne SE. The dangerous road of catch-up growth. *J Physiol* [Internet]. 2003 Feb 15 [cited 2017 Jul 13];547(1):5–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12562946>
68. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* [Internet]. 1991;303(6809):1019–22. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1671766&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
69. Ergaz Z, Avgil M, Ornoy A. Intrauterine growth restriction—etiology and consequences: What do we know about the human situation and experimental animal models? *Reprod Toxicol* [Internet]. 2005 Sep [cited 2017 Jul 23];20(3):301–22. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089062380500095X>

70. Gatford KL, Simmons RA, De Blasio MJ, Robinson JS, Owens JA. Review: Placental Programming of Postnatal Diabetes and Impaired Insulin Action after IUGR. *Placenta*. 2010;31(SUPPL.).
71. Yajnik CS. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2017 Jul 13];134(1):205–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14704320>
72. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CH, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med* [Internet]. 1999 Feb 16 [cited 2017 Aug 20];130(4 Pt 1):278–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10068385>
73. Eriksson M, Wallander MA, Krakau I, Wedel H, Svärdsudd K. Birth weight and cardiovascular risk factors in a cohort followed until 80 years of age: The study of men born in 1913. *J Intern Med*. 2004;255(2):236–46.
74. Sun C, Burgner DP, Ponsonby AL, Saffery R, Huang RC, Vuillermin PJ, et al. Effects of early-life environment and epigenetics on cardiovascular disease risk in children: Highlighting the role of twin studies. *Pediatr Res*. 2013;73(4–2):523–30.
75. Eriksson J, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension*. 2000;36:790–4.
76. Lynch J. A Life Course Approach to Women’s Health. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2003 Dec 1 [cited 2017 Jul 13];32(6):1122–3. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dyg332>
77. Innes KE, Byers TE, Marshall JA, Barón A, Orleans M, Hamman RF. Association of a Woman’s Own Birth Weight With Subsequent Risk for Gestational Diabetes. *JAMA* [Internet]. 2002 May 15 [cited 2018 Mar 15];287(19):2534. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.287.19.2534>

78. 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* [Internet]. 1999 [cited 2018 Mar 15];22(6):944–50. Available from: <http://eds.b.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=3&sid=405d8a6c-1835-41e5-83fc-8141a451dbee%40sessionmgr101&bdata=Jmxhbm9ZXMmc210ZT11ZHMtbG12ZQ%3D%3D#AN=edsagr.US201302944715&db=edsagr>
80. Jensen CB, Storgaard H, Dela F, Holst JJ, Madsbad S, Vaag AA. Early differential defects of insulin secretion and action in 19-year-old Caucasian men who had low birth weight. *Diabetes*. 2002;51(4):1271–80.
81. Eriksson JG. Early growth and coronary heart disease and type 2 diabetes : findings from the Helsinki Birth Cohort Study (HBCS) 1 – 4. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:1–4.
82. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* [Internet]. 1992 Mar [cited 2017 Jul 13];15(3):318–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1532777>
83. Novo Nordisk, Embajada de Dinamarca en Chile. *El desafío de la diabetes en Chile*. 2015. 24 p.
84. Cripps RL, Martin-Gronert MS, Ozanne SE. Fetal and perinatal programming of appetite. *Clin Sci* [Internet]. 2005 [cited 2017 Jul 13];109(1):1–11. Available from: <http://www.clinsci.org/content/109/1/1>
85. Khandelwal P, Jain V, Gupta AK, Kalaivani M, Paul VK. Association of early postnatal growth trajectory with body composition in term low birth weight infants. *J Dev Orig Health Dis* [Internet]. 2014;5(03):189–96. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S2040174414000178
86. Crume TL, Ogden L, West NA, Vehik KS, Scherzinger A, Daniels S, et al. Association of exposure to diabetes in utero with adiposity and fat distribution in a multiethnic

- population of youth: The Exploring Perinatal Outcomes among Children (EPOCH) study. *Diabetologia*. 2011;54(1):87–92.
87. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired Mitochondrial Activity in the Insulin-Resistant Offspring of Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Feb 12 [cited 2017 Jul 13];350(7):664–71. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa031314>
88. Gillman MW, Rifas-Siman SL, Berkey CS et al. Maternal gestational diabetes, and adolescent obesity. *Pediatrics*. 2003;111:E221–E226.
89. Loos RJ, Beunen G, Fagard R et al. Birth weight and body composition in young women: a prospective twin study. *Am J Clin Nutr* . 2002;75:676–682.
90. Barker DJP. The developmental origins of well-being. *R Soc Lond*. 2004;359:1359–66.
91. Simmons RA. Developmental origins of diabetes: The role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2006;40(6):917–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2012.03.012>
92. Berends LM, Fernandez-Twinn DS, Martin-Gronert MS, Cripps RL, Ozanne SE. Catch-up growth following intra-uterine growth-restriction programmes an insulin-resistant phenotype in adipose tissue. *Int J Obes* [Internet]. 2013;37(8):1051–7. Available from: <http://www.nature.com/doi/abs/10.1038/ijo.2012.196>
93. Li Y, Ley SH, Tobias DK, Chiuve SE, VanderWeele TJ, Rich-Edwards JW, et al. Birth weight and later life adherence to unhealthy lifestyles in predicting type 2 diabetes: Prospective cohort study. *BMJ*. 2015;351.
94. Li Y, He Y, Qi L, Jaddoe VW, Feskens EJM, Yang X, et al. Exposure to the Chinese Famine in Early Life and the Risk of Hyperglycemia and Type 2 Diabetes in Adulthood. *Diabetes* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2017 Jul 13];59(10):2400–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20622161>

95. Yajnik CS. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2017 Jul 13];134(1):205–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14704320>
96. Lapidus L, Andersson SW, Bengtsson C, Björkelund C, Rossander-Hulthén L, Lissner L. Weight and length at birth and their relationship to diabetes incidence and all-cause mortality—A 32-year follow-up of the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Prim Care Diabetes* [Internet]. 2008 Sep [cited 2017 Jul 13];2(3):127–33. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751991808000594>
97. Hillier T a, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen J a, Charles M-A, Pettitt DJ. Childhood Obesity and Metabolic Imprinting. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2287–92.
98. Davey Smith G. Relation between infants' birth weight and mothers' mortality: prospective observational study. *BMJ* [Internet]. 2000 Mar 25 [cited 2017 Oct 16];320(7238):839–40. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.320.7238.839>
99. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2000 Apr [cited 2017 Jul 13];13(4):343–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10776988>
100. Popkin BM. Nutrition Transition and the Global Diabetes Epidemic. *Curr Diab Rep*. 2015;15(9):1–8.
101. Kac G, Sichieri R, Gigante DP. *Epidemiologia nutricional* [Internet]. Editora FIOCRUZ/Atheneu. 2007. 580 p. Available from: books.scielo.org/id/rrw5w/pdf/kac-9788575413203.pdf
102. Doak C, Popkin BM. The emerging problem of obesity in developing countries. In: R S, M B, editors. *Nutrition and Health in Developing Countries*. Humana Press; 2001. p. 447–

64.

103. Amigo H, Bustos P, Zumelzú E, Rona RJ. Cohort Profile: The Limache, Chile, birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2014; 43(4):1031–9
104. Bustos P, da Silva AAM, Amigo H, Bettioli H, Barbieri MA. Metabolic syndrome in young adults from two socioeconomic Latin American settings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(8):581–9.
105. Wang Z, Gordon-larsen P, Siega-riz AM, Cai J, Adair LS, Popkin BM. Sociodemographic Disparity in the Diet Quality Transition among Chinese adults, 1991 to 2011. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(4):486–93.
106. Popkin BM. Nutritional Patterns and Transitions. *Popul Dev Rev* [Internet]. 1993;19(1):138–57. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2938388>
<http://www.jstor.org/stable/pdfplus/2938388.pdf?acceptTC=true>
<http://www.jstor.org/stable/2938388>
<http://www.jstor.org/stable/pdfplus/2938388.pdf?acceptTC=true>;file:///Users/dtgrassian/Dropbox/PhD/Resources
107. Omran A. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q*. 1971;49(1):509–38.
109. Spinelli A, Buoncristiano M, Kovacs VA, Yngve A, Spiroski I, Obreja G, et al. Prevalence of severe obesity among primary school children in 21 European countries. *Obes Facts*. 2019;12(2):244–58.
110. Schott W, Aurino E, Penny ME, Behrman JR. The double burden of malnutrition among youth: Trajectories and inequalities in four emerging economies. *Econ Hum Biol* [Internet]. 2019;34:80–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ehb.2019.05.009>
111. Institute for Health Metrics and Evaluation. Overweight and Obesity [Internet]. [cited 2017 Aug 13]. Available from: <http://www.healthdata.org/data-visualization/overweight->

and-obesity-viz

112. Smart C, Aslander-van Vliet E, Waldron S. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(SUPPL. 12):100–17.
113. Ruel M, Lawrence H, Garrett J. Rapid Urbanization and the Challenges of Obtaining Food and Nutrition Security. In: R S, M B, editors. *Nutrition and Health in Developing Countries*. 1st ed. New Jersey; 2001. p. 465–82.
114. Pan American Health Organization, World Health Organization (WHO). Ultra-processed food and drink products in Latin America: Trends, impact on obesity, policy implications [Internet]. PAHO HQ Library. Washington DC; 2015. 1–61 p. Available from: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/7699/9789275118641_eng.pdf
115. Vio D F. Prevención de la Obesidad en Chile. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2005 Aug [cited 2017 Jul 13];32(2):80–7. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182005000200001&lng=en&nrm=iso&tlng=en
116. Ministerio de Salud G de C. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile. 2009-2010. In Santiago de Chile; 2011.
117. Burrows R, Correa-Burrows P, Reyes M, Blanco E, Albala C, Gahagan S. High cardiometabolic risk in healthy Chilean adolescents: associations with anthropometric, biological and lifestyle factors. *Public Health Nutr* [Internet]. 2016;19(03):486–93. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1368980015001585
118. Pereyra I, Erazo M. Evaluación de la alimentación en mujeres atendidas por el Sistema de Salud Público chileno. *Arch Latinoam Nutr*. 2011;61(3):254–61.
119. Wysocki T. Behavioral assessment and intervention in pediatric diabetes. *Behav Modif*. 2006;30(1):72–92.
120. Doherty Y, Dovey-Pearce G. Understanding the developmental and psychological needs

- of young. *Pract Diabetes Int.* 2005;22(2):59–64.
121. Mondragón L, Monroy Z, Ito ME, Medina-Mora DME. Disyuntivas en las concepciones sobre autonomía y beneficencia que afectan la terapéutica del intento suicida. *Acta Bioeth* [Internet]. 2010;16(1):77–86. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2010000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
122. Sharma B, Harker M, Harker D, Reinhard K. Living independently and the impact on young adult eating behaviour in Germany. *Br Food J.* 2009;111(5):436–51.
123. Ajzen I, Albarracin D. Predicting and changing behavior: A reasoned action approach. In: Ajzen I, Albarracin D, Hornik R, editors. *Prediction and change of health behavior: Applying the reasoned action approach.* New Jersey; 2007. p. 3–21.
124. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). **Chile profile.** Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2018. Available from <http://www.healthdata.org/chile> (Accessed: 03 Nov 2020).
125. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 [Internet]. Ministerio de Salud. 2010. Available from: <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>
126. Ministerio de Salud. Subsecretaria de Salud Pública. GUÍA CLÍNICA DIABETES MELLITUS TIPO 2. Santiago de Chile; 2010.
127. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013: A systematic analysis. *Lancet.* 2014;384(9945):766–81.
129. Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas. Mapa Nutricional 2017 [Internet]. Santiago de Chile; 2017. Available from: <https://www.junaeb.cl/mapa-nutricional>
129. Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas. Mapa Nutricional 2016 [Internet]. Santiago de Chile; 2017. Available from: <https://www.junaeb.cl/wp->

content/uploads/2017/07/mapa_nutricional_2016_final_Comunicaciones.pdf

130. Lira M, Vio A. Informe Mapa Nutricional 2015. JUNAEB [Internet]. Junaeb. 2015. Available from: <https://www.junaeb.cl/wp-content/uploads/2017/07/Informe-Mapa-Nutricional-2015.pdf>
131. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: Realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2130–5.
132. Zhang C, Olsen SF, Hinkle SN, Gore-Langton RE, Vaag A, Grunnet LG, et al. Diabetes & Women's Health (DWH) Study: An observational study of long-term health consequences of gestational diabetes, their determinants and underlying mechanisms in the USA and Denmark. *BMJ Open*. 2019;9(4):1–8.
133. . Amigo H, Ale D, Varela N, Peruga A, Bustos P. Patrón de tabaquismo y nivel socioeconómico en dos cohortes de adultos jóvenes. *Rev Med Chil*. 2018;146(2):168–74.
134. De Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: Which cut-offs should we use? *Int J Pediatr Obes*. 2010;5(6):458–60.
135. Adimark. El Nivel Socioeconómico ESOMAR, Manual de aplicación [Internet]. 2000. p. 1–8. Available from: <http://www.microweb.cl/idm/documentos/ESOMAR.pdf>
136. Dasinger JH, Alexander BT. Gender differences in developmental programming of cardiovascular diseases. *Clin Sci*. 2016;130(5):337–48.
137. Thurner S, Klimek P, Szell M, Duftschmid G, Endel G, Kautzky-Willer A, et al. Quantification of excess risk for diabetes for those born in times of hunger, in an entire population of a nation, across a century. *PNAS*. 2013;110(12):4703–7.
138. 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.

139. De Giorgis T, Marcovecchio ML, Giovanni I Di, Giannini C, Chiavaroli V, Chiarelli F, et al. Triglycerides-to-HDL ratio as a new marker of endothelial dysfunction in obese prepubertal children. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(2):173–80.
140. Boeke CE, Marín C, Oliveros H, Mora-Plazas M, Agudelo-Cañas S, Villamor E. Validity of maternal birthweight recall among colombian children. *Matern Child Health J.* 2012;16(4):753–9.
141. Soto M, Capurro D, Catalán S. Evaluating the data completeness in the Electronic Health Record after the Implementation of an Outpatient Electronic Health Record. *Stud Health Technol Inform.* 2015;216:885.
142. Kumar A, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(January):303–10.
143. Grabia M, Markiewicz-żukowska R, Puścion-Jakubik A, Bielecka J, Nowakowski P, Gromkowska-Kępa K, et al. The nutritional and health effects of the COVID-19 pandemic on patients with diabetes mellitus. *Nutrients.* 2020;12(10):1–15.

ANEXO 1. Métodos de medición de la Resistencia a la Insulina

Test	Utilidad	Método de estimación de RI	Proporciona valor de RI	Recolección	Variación intrasujeto	Discrepancias entre laboratorios	Correlación con <i>gold standard</i>
Clamp euglucémico	Investigación básica	Cantidad de glucosa necesaria para mantener la concentración constante, con dosis fija de insulina	Estimulada	Compleja	Baja	Baja	Método gold standard
Insulina plasmática	Clínica y Estudios poblacionales	Concentración de insulina plasmática en ayunas	Basal	Sencilla	Alta	Alta	Baja
Proinsulina plasmática	Clínica y estudios poblacionales	Concentración de proinsulina plasmática en ayunas	Basal	Sencilla	Alta	Alta	Baja

CIGMA	Investigación básica	Se infunde glucosa a una velocidad constante y se toman muestras de glucosa e insulina plasmática (o péptido C)	Estimulada	Compleja	Baja	Baja	Alta
HOMA-IR	Clínica y estudios poblacionales	insulina(μ U/ml) * glucosa (mmol/L)/22,5 o insulina(μ U/ml) * glucosa (mg/dL)/405	Basal	Sencilla	Alta	Alta	Alta
QUICKI	Clínica y estudios poblacionales	1/(log insulina(μ U/ml) + log glucosa (mg/dL))	Basal	Sencilla	Baja	Alta	Alta
Índice Matsuda De Fronzo	Investigación básica	10.000 / $\sqrt{(glicemia\ ayuno * insulina\ basal) * (glicemia\ media\ 30-120)}$ *	Estimulada	Compleja	Baja	Baja	Alta

		insulinemia media 30-120)					
Cociente TG/HDL	Clínica y estudios poblacionales	TG (mg)/Col (mg)	Basal	Sencilla	Baja	Baja	Baja
SPISE	Clínica y estudios poblacionales	$(600 * \text{HDL-Col} \text{ (mg)}^{0.185}) / ((\text{TG} \text{ (mg)}^{0.2}) * (\text{IMC}(\text{kg}/\text{m}^2)^{1.338}))$	Basal	Sencilla	Baja	Baja	Alta

ANEXO 2. Modelos de regresión lineal múltiple para generar las variables de incremento condicional

Ganancia de peso relativa condicional de 0 a 12 meses:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 WAZ_{11a12meses} + \beta_2 LAZ_{11a12meses} + \beta_3 WAZ_{nacimiento} + \beta_4 HAZ_{nacimiento}$$

Ganancia de peso relativa condicional primer semestre de la vida:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 WAZ_{5a7meses} + \beta_2 LAZ_{5a7meses} + \beta_3 WAZ_{nacimiento} + \beta_4 LAZ_{nacimiento}$$

Ganancia de peso relativa condicional segundo semestre de la vida:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 WAZ_{11a12meses} + \beta_2 LAZ_{11a12meses} + \beta_3 WAZ_{5a7meses} + \beta_4 LAZ_{5a7meses}$$

Ganancia de longitud condicional de 0 a 12 meses:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 LAZ_{11a12meses} + \beta_2 WAZ_{nacimiento} + \beta_3 LAZ_{nacimiento}$$

Ganancia de longitud condicional primer semestre de la vida:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 LAZ_{5a7meses} + \beta_2 WAZ_{nacimiento} + \beta_3 LAZ_{nacimiento}$$

Ganancia de longitud condicional segundo semestre de la vida:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 LAZ_{11a12meses} + \beta_2 WAZ_{5a7meses} + \beta_3 LAZ_{5a7meses}$$

ANEXO 3. Aprobación Comité Ética



UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS



1/2

ACTA DE APROBACIÓN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN SERES HUMANOS

Con fecha 23 de julio de 2013, el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, integrado por los siguientes miembros:

Dr. Manuel Oyarzún G., Médico Neumólogo, Presidente
Prof. Gina Raineri B., Abogado y Enfermera-Matrona, Mg. Bioética, Secretaria
Dr. Hugo Amigo C., Ph. D., Especialista en Salud Pública
Dr. Leandro Biagini A., Médico Internista
Dra. Lucía Cifuentes O., Médico Genetista
Sra. Nina Horwitz C., Sociólogo, Mg. Bioética
Dra. María Eugenia Pinto C., Médico Infectólogo
Sra. Claudia Marshall F., Educadora, Representante de la comunidad
Dra. Grisel Orellana, Médico Neuropsiquiatra
Prof. Julieta González B., Bióloga Celular

Ha revisado el Proyecto de Investigación titulado: **"Epidemiological study of life span cumulative effects on cardiovascular risk factors: comparison of two cohorts in the same location 14 years apart"** y cuyo investigador responsable es la **Dr. Hugo Amigo Cartagena**, quien desempeña funciones en el **Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.**

El Comité revisó los siguientes documentos del estudio:

- *Proyecto de investigación in extenso*
- *Consentimiento informado*
- *CV del investigador responsable y de los Co-investigadores*
- *Carta de aceptación de las autoridades de la institución en que se realizará el estudio*
- *Carta compromiso del investigador para comunicar los resultados del estudio una vez finalizado éste*

El proyecto y los documentos señalados en el párrafo precedente han sido analizados a la luz de los postulados de la Declaración de Helsinki, de las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos CIOMS 2002, y de las Guías de Buena Práctica Clínica de ICH 1996.



26 JUL. 2013

Sobre la base de esta información el Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile se ha pronunciado de la siguiente manera sobre los aspectos del proyecto que a continuación se señalan:

- a) Carácter de la población estudiada: Investigación no terapéutica, en población general.
- b) Utilidad del Proyecto: Útil e interesante para programas de salud pública en prevención de riesgo cardiovascular.
- c) Riesgos y Beneficios: Ningún riesgo para los sujetos.
- d) Protección de los participantes: Consentimiento Informado a los objetivos del estudio.
- e) Notificación oportuna de reacciones adversas: No aplicable.
- f) El investigador responsable se ha comprometido a entregar los resultados del estudio a este Comité al finalizar el proyecto.

Por lo tanto, el comité estima que el estudio propuesto está bien justificado y que no significa para los sujetos involucrados riesgos físicos, psíquicos o sociales mayores que mínimos.

Este comité también analizó y aprobó el correspondiente documento de Consentimiento Informado en su versión original del 21 de junio de 2013, que se adjunta firmado, fechado y timbrado por el CEISH.

En virtud de las consideraciones anteriores el Comité otorga la aprobación ética para la realización del estudio propuesto, dentro de las especificaciones del protocolo.

Santiago, 26 de julio de 2013.


Prof. Gina Raineri B.
Secretaria Ejecutiva CEISH

GRB/mva
c.c: Archivo Proy. N° 067-2013

ANEXO 4. Evaluación primer entrega artículo en revista

Cadernos de Saúde Pública

CSP CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA
REPORTS IN PUBLIC HEALTH

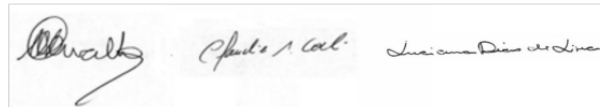
Rio de Janeiro, october 26, 2020.

Dear Dr. Isabel Pereyra:

On behalf of the Editorial Board of Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health, we are pleased to inform that your article written in collaboration with Sandra López-Arana, Bernardo L. Horta, titled "Undernutrition and suboptimal growth during the first year are associated with glycaemia but not with insulin resistance in adulthood", has been approved for publication on the basis of its scientific merit.

We are currently analyzing your article for possible doubts in relation to formatting and/or bibliographic references and will advise you in due time should they arise.

Sincerely yours,



Marília Sá Carvalho

Cláudia Medica Coeli

Luciana Dias de Lima
Editoras

CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA SERGIO AROUCA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Rua Leopoldo Bulhões 1480,
21041-210 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Telefone: (+55 21) 2598-2511
Telefax: (+55 21) 2598-2737
cadernos@fiocruz.br
<http://www.ensp.fiocruz.br/csp>

Anexo 5: Cálculo del tamaño muestral mínimo para comparar macrosómicos y no macrosómicos

$$n = \left(\frac{z_{\alpha/2} \cdot \sqrt{2p(1-p)} + z_{\beta} \cdot \sqrt{p_A(1-p_A) + p_B(1-p_B)}}{p_A - p_B} \right)^2$$

Dónde:

n = Tamaño muestral de cada grupo.

$z_{\alpha/2}$: 1,96

p: $(p_A + p_B)/2$

z_{β} : 0,84

p_A : 0,33 (proporción de expuestos a macrosomía que desarrollan RI).

p_B : 0,37 (proporción de no expuestos a macrosomía que desarrollan RI).