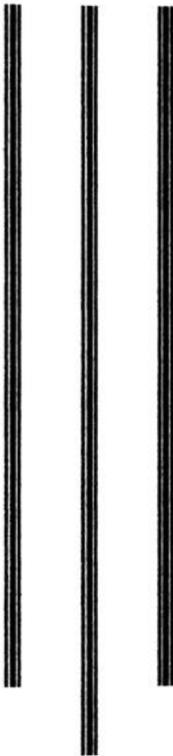




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Factores de riesgo para el desarrollo
de intolerancia a la glucosa en un
grupo de niños obesos.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

PEDIATRÍA

P R E S E N T A :

Dra. Ángela Ochoa Zárate

TUTOR:

Dra. Leticia García Morales



CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2004





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

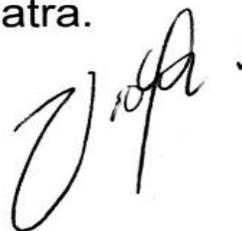
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa.
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico.



TUTOR ACADÉMICO: Dra. Leticia García Morales.
Endocrinóloga Pediatra.
Jefa del departamento de Endocrinología.

ASESOR METODOLÓGICO: Dra. Violeta Torres Rodríguez.
Endocrinóloga Pediatra.



DEDICATORIA

A Dios

Por acompañarme y guiarme a lo largo de mi residencia, por brindarme una vida llena de experiencias, aprendizaje y sobre todo felicidad.

A mis padres

Por su apoyo incondicional y su amor infinito, por los valores inculcados, por ser un ejemplo de vida y porque gracias a su esfuerzo y sacrificio hoy puedo ver alcanzado un sueño más, el cual es dedicado a ellos.

A mi familia

Quienes estuvieron conmigo a lo largo de estos 3 años, siempre cuidandome y llenando mis días de alegría y extraordinarios momentos.

A Héctor Soto

Por permanecer a mi lado durante todos estos años, por tu amor y ayuda inigualable, por impulsarme a seguir adelante y luchar por los objetivos trazados desde el inicio.

Agradezco especialmente a las Dras. **Leticia García Morales y Violeta Torres Rodríguez** quienes ha fungido como tutoras de esta tesis, quienes siempre me brindaron su apoyo y confianza, haciendose merecedor de mi estima, consideración y respeto por ser excelentes pediatras y grandes seres humanos. Por su invaluable contribución y horas dedicadas para la elaboración del presente trabajo, por adentrarme en el basto mundo de la investigación científica, pero sobre todo gracias por su comprensión, ánimos, paciencia y amistad.

A la Dra. **Claudia Gutiérrez** y Dr. **José Antonio Orozco Morales** por su ardua labor en la lectura, redacción y corrección del mismo.

Por su puesto a mis compañeros, amigos, residentes de mayor jerarquía y médicos adscritos quienes siempre me orientaron, enseñaron y guiaron a lo largo de todo este camino haciéndolo mucho más ameno. Finalmente a mis pacientes y sus familiares quienes fueron mis mejores maestros en estos 3 años y que alegraron cada uno de mis días con sus sonrisas.

La elaboración de este trabajo no habría sido posible sin la colaboración del personal del Hospital Infantil de México Federico Gómez por lo que agradezco las facilidades brindadas que hicieron posible esta investigación.

ÍNDICE

ANTECEDENTES	6
MARCO TEÓRICO.....	8
-INTRODUCCIÓN.....	8
-EPIDEMIOLOGÍA.....	9
-FISIOPATOLOGÍA	10
-FACTORES DE RIESGO	11
-DIAGNÓSTICO PRECOZ.....	19
-TRATAMIENTO.....	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
JUSTIFICACIÓN	25
OBJETIVOS	26
○ GENERAL.....	26
○ ESPECÍFICO.....	26
MÉTODOS.....	27
PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO.....	28
VARIABLES.....	30
RESULTADOS.....	35
DISCUSIÓN.....	39
CONCLUSIÓN.....	44
REFERENCIAS.....	46
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	52
ANEXOS	53

ANTECEDENTES

En los últimos 10 a 20 años se ha observado un alarmante incremento en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en los centros de diabetes pediátricos de todo el mundo. La diabetes en niños se ha identificado como un problema global que se ha complicado por varios factores ambientales y genéticos. Antes de los años noventa, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) raramente se diagnosticaba en niños. En 1994, sin embargo, la DM2 representó casi el 16% de los nuevos casos de diabetes y en 1999 el porcentaje pasó del 8% al 45%. La mayoría de los niños con sobrepeso tienen anormalidades metabólicas asociadas a resistencia a la insulina y obesidad (además de incremento de la circunferencia de cintura, hipertensión, aumento de lipoproteínas de baja densidad, hipertrigliceridemia y anormalidades en tolerancia a la glucosa). Estas anormalidades metabólicas aumentan el riesgo en los niños de enfermedades cardiovasculares.

En Latino America, el primer estudio realizado en adolescentes representativo de la población general tuvo lugar en México, por Rodríguez-Morán et al. en 2004.⁽¹⁾ Este estudio incluía 956 adolescentes de 10 a 18 años en el norte de México y encontró una prevalencia de síndrome metabólico del 6.5% utilizando las definiciones NECP-ATPIII modificada y de 4.55% al usar la definición de la OMS. En 2007, Halley-Casillo et al. realizan un estudio comunitario con 1366 adolescentes de 7 a 24 años en la región de Morelos donde detectan una prevalencia de síndrome metabólico del 19.2% y de 52.8% en adolescentes con obesidad y sobrepeso.⁽²⁾

Estudios realizados en niños y adolescentes indican que el proceso de aterosclerosis comienza en la infancia y se asocia de forma significativa con la obesidad, así como con otros componentes del síndrome metabólico (SM).

Existe poca información referente a la incidencia de síndrome metabólico en niños menores de 8 años de edad. Se ha confirmado que un porcentaje elevado de niños y jóvenes con diabetes mellitus tipo 2 presentan uno o más componentes del síndrome metabólico. Argote y otros⁽³⁾ realizaron un estudio transversal y descriptivo en 460 estudiantes en edades entre 8-16 años, del municipio Marianao, ciudad de La Habana, con el objetivo de conocer la prevalencia y los factores asociados al síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos.

Estos autores confirmaron obesidad en el 15 % y síndrome metabólico en el 21,7 % de los obesos, siendo más frecuente este último en el grupo de edades entre 10-12 años. *Eppens* y otros en su estudio confirmaron que, además de la alta frecuencia de microalbuminuria confirmada, otros componentes del síndrome metabólico (obesidad o el sobrepeso, dislipidemia y la hipertensión) fueron comunes en los adolescentes con DM 2.

(4)

La prevalencia del síndrome metabólico es elevada en niños y adolescentes obesos y se incrementa a medida que la obesidad es más grave. En nuestro país no existen estudios anteriores que analicen de forma específica los factores de riesgo para el desarrollo de intolerancia a los carbohidratos en la población infantil y su relación con la presencia y gravedad de la obesidad y el síndrome metabólico. Se ha reconocido que la normalización de la glucemia a lo largo del día logra recuperar la primera fase de secreción de insulina, situación que ocurre en la etapa de intolerancia a carbohidratos, por lo que detectando los principales factores de riesgo para esta pérdida inicial de la secreción de insulina e implementando estrategias para corregirlos es factible regresar a estos niños a una tolerancia normal a la glucosa y con esto evitar el desarrollo de diabetes tipo 2.

MARCO TEÓRICO

Introducción

La obesidad infantil tiende a perpetuarse en la edad adulta y a producir alteraciones en el perfil de los lípidos plasmáticos y en el metabolismo de los hidratos de carbono. La intolerancia a la glucosa corresponde a una fase evolutiva avanzada hacia el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, en adultos se ha comunicado que entre 3,6 y 12,6% de los intolerantes a la glucosa evolucionan a DM2 por año. En población pediátrica existe escasa información sobre esta secuencia, sin embargo, el desplazamiento de esta patología a etapas más precoces permitirá establecer su evolución en estudios de seguimiento.

Ésta constituye un problema creciente de salud pública a nivel mundial, como consecuencia de los cambios en el estilo de vida que han modificado los hábitos alimentarios, con un consecuente aumento en el consumo de calorías y carbohidratos simples y una disminución en la actividad física. Se afirma que más de la tercera parte de las consultas de endocrinología pediátrica corresponden a esta causa. ⁽⁵⁾ El incremento alarmante de la frecuencia de obesidad infantil es un serio problema de salud, por asociarse a enfermedades crónicas en la edad adulta, como son: las enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus (DM) y dislipidemias, entre otras. Estudios realizados en niños y adolescentes indican que el proceso de aterosclerosis comienza en la infancia y se asocia de forma significativa con la obesidad, así como con otros componentes del síndrome metabólico (SM). La prevalencia de la obesidad ha variado notablemente en relación con los últimos 20-30 años, y se estima que el porcentaje de niños y adolescentes obesos ha sufrido un dramático incremento de casi un 50 %. ⁽⁶⁾

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 la evaluación del estado nutricional de la población de 5-11 años de edad se realizó en 3,184 individuos que representan a 15,803, 940 escolares en el ámbito nacional. De acuerdo con la información en el ámbito nacional, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en la población en edad escolar en 2016 fue 33.2% (IC95% 29.6, 37.1). En 2012 esta prevalencia fue 34.4% (IC95% 33.3, 35.6), 1,2 puntos porcentuales mayor; sin embargo, a pesar de esta tendencia de disminución, los intervalos de confianza de la prevalencia de

2016 son relativamente amplios, por lo que no es posible concluir que la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad disminuyó. En la población de 12-19 años de edad se realizó en 2,581 individuos que representan a 18, 492,890 adolescentes en el ámbito nacional. La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en la población adolescente fue de 36.3% (IC95% 32.6, 40.1), 1.4 puntos porcentuales superior a la prevalencia en 2012.⁽⁷⁾

En 1988, *Reaven* describió el síndrome de resistencia a la insulina como el incremento del riesgo de hipertensión arterial (HTA), dislipoproteinemia, DM 2 y otras alteraciones metabólicas relacionadas con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, asociado con la disminución de la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina.⁽⁸⁾

El progreso de la epidemia de la diabetes mellitus tipo 2 en personas jóvenes está indiscutiblemente asociado al incremento de la obesidad en estas poblaciones, ya que es improbable que en un período tan corto como 20-30 años la constitución genética de una población se haya modificado lo suficiente para explicar la explosión en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en este grupo de edades.⁽⁵⁾ La alta prevalencia de complicaciones metabólicas en niños y adolescentes obesos fue demostrada por *Barja* y otros, quienes comunicaron una prevalencia de 11,5 % de intolerancia a la glucosa en los obesos severos; sin embargo el 62,2 % de los niños y adolescentes con obesidad severa y el 100 % con obesidad mórbida, presentaron resistencia a la insulina, lo que muestra incremento en la prevalencia del síndrome a medida que se agrava la obesidad, con tendencia a ser significativo estadísticamente.⁽⁶⁾

Epidemiología:

En la actualidad asistimos a un incremento acelerado y alarmante de la diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes, lo que ha determinado que se considere una verdadera epidemia. El aumento de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en jóvenes se ha confirmado tanto en países desarrollados, como en vías de desarrollo.

En Australia, Canada y Japón casi se ha duplicado la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 de 7.5 casos/ 100, 000 habitantes (1975- 1980) a 13.9/100, 000 habitantes de 1991 a 1995.⁽¹¹⁾

Se ha descrito en algunos grupos étnicos como los afroamericanos, hispanos y nativos americanos que la prevalencia es mayor.¹¹⁻¹⁵ Entre los indios Pima, Arizona describe una prevalencia de 22,3 por 1 000 en edades de 10-14 años, y de 50,9 por 1 000 en edades de 15-19 años, desde el año 1992 al 1996. En la mayoría de los estudios recientes relacionados con la DM 2 en niños y jóvenes se ha confirmado una significativa asociación con el incremento de la obesidad en estas edades. ⁽¹²⁾

En un estudio reciente, Sinha y col describen una prevalencia de intolerancia a la glucosa de 25% en niños obesos de 4-10 años y de 21% en adolescentes, todos ellos portadores de un mayor grado de obesidad y procedentes de una muestra multirracial con 30% de raza negra, en quienes la prevalencia de intolerancia a la glucosa fue hasta del 50%

Fisiopatología

La glucosa es el regulador más importante en la secreción de insulina, normalmente hay una relación no lineal del efecto de la glucosa sobre la secreción de la insulina. La relación entre la glucosa y la secreción de la insulina sigue una curva sigmoide. El estímulo para la secreción de la insulina corresponde a los niveles de glucosa en ayuno y la porción máxima corresponde a los niveles de glucosa posprandial. La evidencia muestra que la exposición crónica a la hiperglicemia (glucotoxicidad) reduce la expresión de genes importantes en la función de célula beta, específicamente el gen de la insulina. ⁽¹³⁾

Clásicamente se acepta que la diabetes mellitus 2 se caracteriza por la combinación de la resistencia a la insulina y la incapacidad de la célula β del páncreas de mantener una adecuada secreción de insulina. La resistencia a la insulina se ha relacionado con la progresión de la glucemia normal a la intolerancia a la glucosa, y por último a la diabetes mellitus 2 franca. ⁽¹⁴⁾ El estado de insulinoresistencia se caracteriza por disminuir la habilidad de la insulina para estimular la utilización periférica de la glucosa (músculo y tejido adiposo) y la supresión en la producción y liberación de la glucosa por el hígado.

En una primera etapa es compensada por el aumento de la secreción de insulina (hiperinsulinismo), pero con el transcurso del tiempo esta disminuye y se observa un déficit marcado en la primera fase de la secreción de insulina en respuesta al estímulo de la glucosa. La hiperglicemia crónica afecta gradualmente la función de la célula β y origina

una mayor resistencia insulínica e hiperglucemia. La célula β pierde su capacidad de compensación, lo que deriva en una reducción de las concentraciones de insulina, a pesar de la presencia de hiperglucemia. La incapacidad de la célula β para seguir secretando insulina es el elemento que subyace a la transición entre la resistencia insulínica y la diabetes mellitus.

En resumen, se puede afirmar que la etiología de la diabetes mellitus 2 incluye: trastornos metabólicos heterogéneos, factores sociales, factores de riesgo y susceptibilidad genética. En esta entidad existe un marcado componente hereditario con una interrelación de la expresión de muchos genes del fenotipo de la insulinoresistencia la DM. Se han descrito una serie de factores de riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes, entre los que se señalan: obesidad, estilo de vida, historia familiar de enfermedades crónicas relacionadas a resistencia a la insulina, diabetes mellitus 2, minoría étnica, pubertad, género, estados de insulinoresistencia y factores perinatales. ⁽¹⁵⁾

Factores de riesgo

Los factores que pueden influir en la situación ponderal y de sensibilidad a la insulina del niño son diversos y ejercen influencias en distintas etapas. Existe evidencia que sugiere que los padres desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de sobrepeso y obesidad infantil.

1.- FAMILIARES

○ Genéticos:

Las alteraciones genéticas determinan cerca del 5% de las causas de obesidad y el 95% restante ocurre como consecuencia de factores exógenos o nutricionales favorecidos por una predisposición genética, de manera que la población pediátrica tiene un riesgo aproximado del 9% de desarrollar obesidad, pero si uno de los padres es obeso, el riesgo se incrementa entre 41 y 50%, si ambos lo son, aumenta entonces hasta un 60-80%.

Se ha identificado el papel de múltiples genes en relación con el desarrollo de la obesidad. Podemos distinguir dos grandes tipos de herencia: por un lado, la herencia mendeliana, en la que el fenotipo responde a alteraciones de genes específicos; por otro la herencia poligénica en que las características fenotípicas se asocian a dos o más genes. La duodécima actualización del mapa genético de la obesidad humana indicó que, en humanos, se habían identificados 176 causas de obesidad asociadas a una mutación

puntual en 11 genes diferentes. Sin embargo, la mayoría de cuadros de obesidad se explican por una herencia poligénica. Dos de las principales estrategias para identificar los genes de la obesidad poligénica común son el estudio de genes candidatos y el escrutinio completo del genoma. ⁽¹⁶⁾

Se han comunicado diferencias raciales en relación con la insuliorresistencia, pues su prevalencia aumenta entre niños y adolescentes pertenecientes a minorías étnicas (nativos americanos, mexicano americanos, afroamericanos y asiático americanos).

Algunos estudios comunican que los niños y adolescentes afronorteamericanos son más hiperinsulinémicos y más resistentes a la insulina, cuando se comparan con sujetos de origen caucasianos.

Por último no hay que olvidar la influencia de los cambios epigenéticos. La epigenética se define como una forma de regulación génica en células especializadas que no implica cambios en la secuencia del ADN y que puede transmitirse durante una o más generaciones a través de mitosis o meiosis. Cada organismo tiene una firma epigenética única que es parcialmente heredada y parcialmente generada in utero con cambios en la vida adulta.

Dos importantes rasgos característicos de los procesos epigenéticos son la capacidad para la transmisión de la memoria celular o heredabilidad transgeneracional, así como la implicación en la diferenciación celular espacial y temporal de las células totipotentes. La susceptibilidad a cambios en el epigenoma varía en las distintas etapas del ciclo vital, ya que existen ventanas epigenéticas en las que existe mayor predisposición a los cambios. Especialmente sensibles son las épocas fetal y postnatal, aunque también la infancia y la adolescencia son etapas en las que es más probable que se produzcan cambios epigenéticos de cierta magnitud. ⁽¹⁷⁾

La epigenética podría ser el eslabón que ayudara a comprender procesos como la programación fetal, la diferenciación de ciertos tipos celulares, las diferencias entre gemelos monocigóticos, y el desarrollo de enfermedades crónicas en el adulto, procesos que interactúan con la ingesta dietética y otros factores ambientales.

Un estudio muy interesante cruzó entre sí ratas padres y madres que habían sufrido o no diabetes gestacional y analizó la intolerancia a la glucosa durante tres generaciones, así como la expresión de dos genes impresos o imprinted (un tipo particular de regulación epigenética que depende del sexo del progenitor): Igf2 y H19. El peso al nacer fue significativamente mayor en la descendencia F2 a través de la línea paterna con intolerancia a la glucosa, y a las 3 semanas de vida apareció en ellos mayor intolerancia a la glucosa. Igualmente, la expresión de los genes impresos Igf2 y H19 fue menor en los islotes pancreáticos y el espermatozoides de la descendencia F1 y F2, lo que sugiere que los cambios epigenéticos en las células germinales contribuyeron a la transmisión transgeneracional. ⁽¹⁸⁾

2.- PERINATALES

○ Factores perinatales:

El riesgo de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 está aumentado en los niños con bajo peso o alto peso al nacer, como consecuencia de una subnutrición o una hipernutrición intra útero. Las consecuencias se expresan por cambios metabólicos y hormonales permanentes, que pueden promover el desarrollo de la obesidad, la insulinoresistencia y la disfunción de la célula β tardía en la vida adulta.

Algunos estudios han asociado la tolerancia disminuida a la glucosa o la diabetes mellitus tipo 2, con adultos con antecedentes de bajo peso al nacer y de perímetro del cráneo inferior al normal, sugiriendo que la capacidad limitada de la célula β y la resistencia a insulina pueden ser programadas in útero.

El retardo del crecimiento fetal obedece a causas multifactoriales, que pueden ser: fetales, maternos y placentarios. El factor fetal incluye anomalías cromosómicas y defectos genéticos; el materno incluye la edad, peso, talla, paridad, enfermedades crónicas, infecciones, nutrición y hábitos tóxicos (tabaquismo, alcohol). Los niños con bajo peso al nacer tienen un alto riesgo de: hipertensión arterial, aumento de la cortisolemia, intolerancia a la glucosa, insulinoresistencia, DM 2, pubarquia prematura e hiperandrogenismo ovárico.

⁽¹⁹⁾

- **Programación metabólica fetal y disminución de la masa de células beta:**

La programación fetal se define como un proceso de adaptación por el que la nutrición y otros factores ambientales alteran las vías de desarrollo durante el período de crecimiento prenatal, induciendo con ello cambios en el metabolismo postnatal y la susceptibilidad de los adultos a la enfermedad crónica.

Algunos resultados de estudios moleculares indican que la programación fetal puede ser explicada por la epigenética, estudios realizados con animales mostraron que el feto puede adaptarse a la malnutrición, alterando su producción hormonal o la sensibilidad de los tejidos a las hormonas. Entre las hormonas que regulan el crecimiento fetal y, por lo tanto, la necesidad de nutrientes, la insulina tiene una función central. De acuerdo con la Teoría de Baker, las adaptaciones fetales son la causa de cambios permanentes en la estructura y fisiología del organismo, que finalmente derivan en el desarrollo de enfermedades en la vida adulta. Por ejemplo, los niños de bajo peso al nacer que se mantienen delgados tienen la tendencia a ser resistentes a la insulina tanto en su niñez, como en la vida adulta, además son más propensos a desarrollar diabetes mellitus tipo 2. Esto sugiere que los niños delgados respondieron in útero a la malnutrición mediante cambios endocrinos y metabólicos. ⁽²⁰⁾

La resistencia a la insulina es un evento fisiopatológico fundamentalmente temprano en el proceso de la enfermedad, impactando en la función metabólica del músculo esquelético y de las respuestas vasculares. Se han encontrado cambios adversos en la sensibilidad a la insulina que se originan en el útero; por ejemplo, eventos prenatales que suceden en la placenta insuficiente, como el estrés oxidativo, que conduce a crecimiento fetal alterado y que están asociados con mayores tasas de síndrome metabólico en la vida adulta.

En modelos de obesidad ovina se ha encontrado que los fetos presentan hiperinsulinemia, índices de sensibilidad a insulina disminuidos, hiperplasia pancreática y un incremento en el contenido pancreático de insulina y de células secretoras de insulina. Un trabajo posterior, realizado en el mismo modelo por el mismo grupo, muestra que los eventos tempranos desaparecen en el feto a término, que presenta una reducción en número de células beta, un incremento de la apoptosis pancreática y una disminución de la insulinemia en el neonato, lo que indica un agotamiento temprano de la función pancreática. ⁽²¹⁾

- **Lactancia Materna:**

La lactancia materna se ha postulado como factor protector de la obesidad infantil. Un metanálisis de 9 estudios que incluía 69000 participantes mostró un efecto protector pequeño, aunque significativo, de la lactancia materna sobre el IMC en la infancia y adolescencia [OR 0,78 (95% IC 0,71 - 0,85)].

Acerca de la duración de la lactancia existen datos contradictorios. Algunos estudios muestran una relación lineal entre duración de la lactancia y menor prevalencia de obesidad. Así, Weyermann *et al.* mostraron una reducción significativa del riesgo de obesidad a los dos años de edad en los lactantes que recibieron lactancia materna durante más de 6 meses comparados con los que habían sido lactados menos de 3 meses (OR 0,4).

Por otra parte existen estudios que asocian la lactancia materna con menor prevalencia de HTA, obesidad, dislipemia y DM tipo 2 en la edad adulta. Algunos de los mecanismos propuestos son la menor ingesta de sodio, el alto contenido en ácidos grasos poli-insaturados en la leche materna o la prevención de resistencia insulínica en etapas posteriores de la vida. ⁽²²⁾

3.- AMBIENTALES:

- **Género:**

Se comunica que la diabetes mellitus tipo 2 se desarrolla con mayor frecuencia en las mujeres, en una proporción de 1,7:1.

- **Obesidad:**

El progreso de la epidemia de la diabetes mellitus tipo 2 en personas jóvenes está indiscutiblemente asociado al incremento de la obesidad en estas poblaciones.

En un estudio multicéntrico realizado en ese propio país con 169 niños y adolescentes obesos, la prevalencia de tolerancia a la glucosa alterada fue elevada (25 %) en los niños con edades entre 4-10 años y de 21 % en los adolescentes, y la diabetes mellitus tipo 2 se confirmó en el 4 %.

En el 64 % de los adultos y el 30 % de los niños la obesidad se asocia a un riesgo incrementado de tolerancia a la glucosa alterada e intolerancia a la glucosa en ayunas, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, apnea del sueño y depresión, tanto en los niños como en los adultos.

La alta prevalencia de complicaciones metabólicas en niños y adolescentes obesos fue demostrada por *Barja* y otros, quienes comunicaron una prevalencia de 11,5 % de intolerancia a la glucosa en los obesos severos; sin embargo el 62,2 % de los niños y adolescentes con obesidad severa y el 100 % con obesidad mórbida, presentaron resistencia a la insulina, lo que muestra incremento en la prevalencia del síndrome a medida que se agrava la obesidad, con tendencia a ser significativo estadísticamente. ⁽⁶⁾

The STOPP-T2D Prevention Study Group (2006), realizaron un estudio en 12 escuelas secundarias de California con 1128 alumnos de octavo grado con un promedio de edad de 13.6 años, con el fin de determinar la prevalencia de factores de riesgo de DT2 y prediabetes. Se identificó que el 49% de los adolescentes presentaron sobrepeso (IMC del percentil ≥ 85), un 13% tenían antecedentes familiares de diabetes de primera línea, el 40.5% presentaron glicemia ≥ 100 mg/dl, y un 6.2% ≥ 110 mg/dl. El 36.2 % presentaron resistencia a la insulina. El 14.8% de la muestra estuvo considerada como de alto riesgo de desarrollar DT2 según los criterios de la (ADA, 2000).

- **Síndrome metabólico:**

Argotey otros realizaron un estudio transversal y descriptivo en 460 estudiantes en edades entre 8-16 años, del municipio Marianao, Ciudad de La Habana, con el objetivo de conocer la prevalencia y los factores asociados al síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos. Estos autores confirmaron obesidad en el 15 % y síndrome metabólico en el 21,7 % de los obesos, siendo más frecuente este último en el grupo de edades entre 10-12 años. *Eppens* y otros⁽¹⁰⁾ en su estudio confirmaron que, además de la alta frecuencia de microalbuminuria confirmada, otros componentes del síndrome metabólico (obesidad o el sobrepeso, dislipidemia y la hipertensión) fueron comunes en los adolescentes con DM 2, lo que hace pensar que existe una relación entre la disfunción tubular y glomerular temprana y la insulinoresistencia.

- **Pubertad:**

La mayoría de los jóvenes con diabetes mellitus tipo 2 se diagnostican en edades cercanas a la pubertad o durante este período fisiológico.¹⁸ Se ha observado que la sensibilidad a la insulina está disminuida en un 30 % en los adolescentes, cuando se compara con niños prepúber y adultos jóvenes. Estas alteraciones se ven favorecidas, en parte, por los cambios hormonales que se producen en la pubertad, como es el aumento transitorio de la hormona del crecimiento (GH) y/o del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1).

(23)

- **Distribucion de la grasa corporal:**

Se ha observado que un elemento importante en cuanto a la sensibilidad a la insulina en la juventud es la topografía de la grasa corporal. El cual es bien asentado que la obesidad está asociada a la resistencia a la insulina en todos los grupos étnicos. Sin embargo no todos los niños con obesidad desarrollan el mismo grado de resistencia a la insulina. El mayor porcentaje de grasa visceral está relacionado con una disminución de hasta 40% en la sensibilidad a la insulina independientemente de la raza, así como bajos niveles de adiponectina. Además el depósito de lípidos en el tejido intramiocelular y en los compartimientos viscerales, antes que el aumento de peso per se, se ha relacionado con disminución de la sensibilidad a la insulina. Así, la adiposidad visceral es un factor de riesgo importante para resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes mellitus dos. La circunferencia de cintura es un predictor independiente de resistencia a la insulina y componente en el síndrome metabólico.

- **Dieta:**

Puesto que el origen de la obesidad es un desbalance entre la ingesta de energía y el gasto energético, el contenido calórico de la dieta es un factor fundamental. En relación a la prevención de resistencia a la insulina, existe evidencia limitada sobre la utilidad de dietas bajas en ácidos grasos saturados, siempre que la ingesta total de grasa no sea elevada. Un ejemplo es el estudio STRIP (*The Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children*), en que se aleatorizó a 1062 familias con lactantes de 7 meses de vida, a recibir consejo dietético sobre dieta baja en grasas saturadas y colesterol. Tras 9 años se seleccionó de forma aleatoria a 78 niños del grupo intervención y 89 del grupo control. Se comprobó que los niños del grupo intervención ingerían menor cantidad de grasas

saturadas y, además, presentaban un índice HOMA-IR significativamente menor que el grupo control. ⁽²⁴⁾

Estudios epidemiológicos en adolescentes han descrito asociación entre dietas ricas en cereales integrales y fibra con menor IMC y resistencia insulínica. Estas dietas de menor índice glicémico reducen el pico postprandial de insulina y se asocian también a menor ingesta total calórica diaria.

Existe fuerte evidencia de la asociación de entre bebidas azucaradas y el riesgo de obesidad. En un estudio en 548 escolares con una media de edad de 11,7 años, el consumo de bebidas azucaradas predijo, de forma independiente, aumentos en el IMC tras 2 años de seguimiento. Es más, por cada bebida azucarada consumida a diario, el IMC se incrementó 0,24 kg/m², con un incremento del 60% en el riesgo de obesidad. ⁽²⁵⁾

- **Actividad física:**

El gasto por actividad física es el componente más variable del gasto energético, pudiendo suponer desde un 25% hasta el 50% del gasto energético total. En el estudio Framingham, tras 8 años de seguimiento de 103 niños de 3 a 5 años, aquellos en el cuartil superior de actividad física medida por acelerómetro presentaban menor IMC y pliegue tricípital a los 11 años de vida.

Una revisión sistemática demostró que los programas de actividad física moderada-vigorosa de 30 a 60 minutos de duración, 3 a 7 días a la semana, reducían la masa grasa corporal total y la grasa visceral en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad, aunque no influían en el porcentaje de masa grasa en aquellos con peso normal. Del mismo modo, Martínez-Gómez *et al.* demostraron en adolescentes de 13 a 17 años que, a mayor tiempo dedicado a conductas sedentarias, los adolescentes mostraron mayor presión arterial sistólica, niveles de triglicéridos, glucemia en ayunas e índice de riesgo cardiovascular ⁽²⁶⁾.

- **Horas de sueño:**

Una revisión sistemática que incluyó 17 estudios realizados en Estados Unidos, Europa y Asia, mostró que los niños que dormían menos presentaban un mayor riesgo de obesidad y sobrepeso [OR 1,58 (95% IC 1,26 - 1,98)], es decir, un 58% superior.

Además, los autores demuestran que por cada hora de incremento en la duración del sueño se reduce en un 9% el riesgo de obesidad y sobrepeso. Por todo ello se recomienda una duración del sueño ≥ 11 horas entre 0 y 5 años, ≥ 10 horas entre 5 y 10 años y ≥ 9 horas entre los 10 y 18 años. ⁽²⁷⁾

Diagnóstico precoz

Debido a que la resistencia a la insulina es un factor importante en el desarrollo de la DM2, se han desarrollado estrategias para identificar a los niños de alto riesgo. El estándar de oro para medir la resistencia a la insulina es la pinza hiperglucémica-euglicémica. Otra evaluación comúnmente utilizada es la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa (FSIVGTT) que permite identificar las fases de secreción de insulina. Alternativamente se encuentra la evaluación del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR). En estudios de los niños no diabéticos, HOMA-IR fue altamente correlacionada con la pinza y FSIVGTT, apoyando su utilidad potencial en el diagnóstico de DM2 en una población pediátrica.

La Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) de 1999 a 2002 examinaron la prevalencia de resistencia a la insulina, definida como HOMA-IR superior a 4,39 o superior a 2 SD por encima de la media y determinaron que la obesidad era un factor importante de la resistencia a la insulina independientemente de la edad, el género o etnia. La prevalencia de resistencia a la insulina en adolescentes obesos fue del 52,1%, y las niñas tenían mayor HOMA-IR que los niños.

Si tenemos en consideración que aproximadamente un tercio de los niños y adolescentes que padecen DM 2 son asintomáticos, ello nos obliga a la búsqueda activa de esta afección en poblaciones de riesgo. En el Consenso de la Asociación Americana de Diabetes sobre la DM 2 en niños y adolescentes, se recomendó que aquellos que posean 2 o más factores de riesgo (antecedentes familiares de 1ro. y 2do. grado de DM 2, raza/etnia de riesgo, signos de resistencia insulínica o condiciones asociadas con la resistencia insulínica), deben ser examinados cada 2 años en particular, a partir de los 10 años de edad o el comienzo de la pubertad

En esta evaluación se deben incluir otros factores que podrían influir en el desarrollo de la DM 2, como son: presión sanguínea, obesidad, distribución del tejido adiposo, antecedentes familiares de 1er. grado de DM 2, nivel socioeconómico, *acantosis nigricans* y SOP. ⁽²⁸⁾

Tratamiento

- **No farmacológico:**

Alimentación sana: Se recomienda utilizar, para el cálculo de los requerimientos calóricos, la ecuación de Fleish pueden calcularse también con base a la edad. Se deberá tomar en cuenta la ingesta habitual del paciente, de acuerdo al registro de consumo de alimentos de 24 horas con las modificaciones de acuerdo al tratamiento y al estilo de vida de cada niño. Si la diferencia es muy grande entre lo calculado y lo ingerido, se disminuyen 500 calorías del consumo habitual como medida inicial, y gradualmente se ajusta la dieta hasta alcanzar los requerimientos energéticos, con distribución de los nutrimentos o grupos de alimentos y número de raciones de acuerdo a las recomendaciones de la Asociación Americana de Pediatría.

La distribución de los macro nutrimentos recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) son: hidratos de carbono 45 a 65%, grasas 20 a 35% y proteínas 15% (ANEXO 1).

El número de raciones para cada uno de los grupos de alimentos dependen del número de kilocalorías totales por día y de la distribución de macronutrimentos:

- Ser variada. Debe estar constituida por diferentes tipos de alimentos, ya que no existe ningún alimento que, por si mismo, aporte todos los nutrientes.
- Suficiente en energía y nutrientes para mantener las funciones vitales y las actividades diarias, tanto físicas como intelectuales.
- Adaptada a las necesidades fisiológicas.
- Equilibrada, respetando los porcentajes recomendados de los distintos nutrientes.

En los niños y adolescentes se puede intentar prevenir la diabetes mellitus tipo 2 actuando sobre los factores de riesgo modificables. Deben erradicarse los malos hábitos nutricionales, eliminando el consumo excesivo de alimentos hipercalóricos, los carbohidratos refinados, y las grasas saturadas. Aconsejar el consumo de grasas no saturadas, fibra dietética, frutas, vegetales y un aporte adecuado de proteínas, para lograr una nutrición más balanceada y sana que permita una maduración sexual y un crecimiento y desarrollo normal.

Debemos insistir en la importancia del papel de la alimentación en el control del peso corporal, de la glucemia y del perfil lipídico. El ejercicio físico, además de influir positivamente en el control del peso, mejora la sensibilidad a la insulina.

Actualmente es motivo de discusión cuál debe ser el tratamiento ideal para los niños y adolescentes portadores de diabetes mellitus 2. Si tenemos en consideración que la mayoría de estas personas son obesas, se impone modificar los hábitos y estilos de vida, siempre con un enfoque multidisciplinario para lograr el cumplimiento del tratamiento y elevar su nivel de educación diabetológica. Si con las acciones antes citadas no se logran conseguir niveles de glucemia en ayunas <120 mg/dL y de HbA1c < 7 %, se debe recurrir al tratamiento farmacológico. ^(29, 30)

- **Farmacológico:**

El tratamiento estará dirigido a mejorar la sensibilidad a la insulina, proporcionar al paciente una maduración sexual y un crecimiento y desarrollo normal, así como educarlo para que sean capaces de desarrollar las habilidades necesarias para su autocontrol. El objetivo es lograr niveles de glucemia lo más cercano posible a lo normal sin causar hipoglucemia. La ADA recomienda como metas del tratamiento, las siguientes: ⁽³¹⁾

-Glucemia en ayunas: 80-120 mg/dL (4,5-6,7 mmol/L).

-Glucemia al acostarse: 100-140 mg/dL (5,5-7,8 mmol/L).

-HbA1c: < 7 %.

En aquellos pacientes con síntomas clínicos y niveles de glucemia moderados, la metformina será la terapia farmacológica oral de elección, teniendo en consideración la amplia experiencia que existe en el tratamiento de la diabetes y del síndrome metabólico en los adultos. *Jones* y otros comunican que los adolescentes responden a esta terapia de forma similar a lo que ocurre en los adultos, mejorando los niveles de HbA1c y de glucemia en ayunas, opinión que es compartida por otros autores.

Debe tenerse presente el tratamiento de las comorbilidades acompañante de la diabetes mellitus 2, como son, la dislipidemia y la hipertensión arterial, condiciones que coexisten con frecuencia con la DM 2 y constituyen factores de riesgo cardiovascular. Las metas a alcanzar en relación con los lípidos son las siguientes: lipoproteínas de baja densidad (LDL) < 100 mg/dL (2,60 mmol/L), lipoproteínas de alta densidad (HDL) > 35 mg/dL (0,90 mmol/L) y de triglicéridos < 150 mg/dL (1,7 mmol/L). Se considera la presencia de hipertensión arterial sistólica y diastólica, cuando los valores de presión arterial sean > 95 percentil para la edad y sexo, medidas en 3 días diferentes. Es de obligatorio cumplimiento la medición de la presión arterial en cada visita médica, y en caso de confirmarse hipertensión arterial, tratarla agresivamente, preferentemente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ⁽³²⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El impactante incremento en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en la edad pediátrica sugiere la presencia de factores de riesgo relacionados al estilo de vida moderno, quizá más que a factores genéticos. Es bien sabido que la detección de pacientes en fases iniciales de intolerancia a la glucosa y la restauración de la normogluemia puede prevenir la falla de la célula beta y retrasar o impedir el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2; por lo que resulta de primordial importancia conocer cuáles son los principales factores de riesgo que pueden llevar a un niño obeso a presentar intolerancia a carbohidratos y así tratar de minimizarlos y frenar el curso de la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores que se asocian con la presencia de intolerancia a carbohidratos en niños obesos que acuden a la clínica de Obesidad del Hospital Infantil de México Federico Gómez?.

JUSTIFICACIÓN

El importante incremento en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en la población pediátrica de nuestro país nos obliga a buscar intencionadamente los factores de riesgo que puedan ser modificados para evitar que un niño de riesgo transite de la tolerancia normal a glucosa a la intolerancia a carbohidratos, etapa en la cual puede haber una completa reversibilidad de las alteraciones metabólicas que lo llevarán a diabetes. Si además, como se sabe, la diabetes mellitus tipo 2 en los niños es una entidad con un curso más severo que la del adulto resulta imprescindible tratar de evitar lo más posible la aparición de nuevos casos.

OBJETIVOS

- **General:**

Identificar factores de riesgo asociados a la presencia de intolerancia a la glucosa en un grupo de niños obesos.

- **Específico:**

1.- Describir factores familiares de riesgo para la presencia de intolerancia a la glucosa en un grupo de niños obesos.

2.- Describir factores perinatales de riesgo para la presencia de intolerancia a la glucosa en un grupo de niños obesos.

3.- Describir factores ambientales de riesgo para la presencia de intolerancia a la glucosa en un grupo de niños obesos.

MÉTODOS

Tipo de estudio: Casos y controles.

Población de interés: Menores de 18 años de edad con obesidad.

Población de estudio: Niños obesos con intolerancia a glucosa que sean atendidos en la Clínica de Diabetes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Periodo de tiempo comprendido: De 01 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2016.

Criterios de inclusión para caso:

- Sexo indistinto.
- Menores de 18 años al momento del diagnóstico.
- Diagnóstico de obesidad por criterios de la OMS.
- Que uno de los criterios de síndrome metabólico sea intolerancia a carbohidratos. (ADA 2017)

Criterios de inclusión para controles:

- Sexo indistinto.
- Menores de 18 años al momento del diagnóstico.
- Diagnóstico de obesidad por criterios de la OMS.
- Sin intolerancia a carbohidratos (ADA 2017).

Criterios de Exclusión: Pacientes con formas endógenas de obesidad, otras patologías que favorezcan obesidad o intolerancia a la glucosa o fármacos que se relacionen con obesidad e intolerancia a la glucosa.

Procedimiento: Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con obesidad atendidos en la clínica de obesidad del Hospital Infantil de México Federico Gómez que cumplieran con los criterios antes descritos para casos y controles, los elementos obtenidos fueron ingresados al instrumento de recolección de datos y posteriormente analizados estadísticamente.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

De manera inicial se realizó un análisis descriptivo de los casos y controles el que las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y frecuencias absolutas y las variables numéricas se indicaron mediante la media y desviación estándar.

Se realizaron tablas de contingencia que comparaban cada una de las variables categóricas con la variable dependiente, obteniéndose medidas de asociación o efecto para cuantificar la presencia y magnitud entre los factores de interés y la intolerancia a los carbohidratos mediante odds ratio (OR), posteriormente se calcularon los intervalos de confianza al 95% para indicar el rango en el que fluctuaba la asociación encontrada.

Finalmente fue llevado a cabo un análisis estadístico, basado en el estadígrafo Ji cuadrado de independencia, para la detección de las variables categóricas cuyas distribuciones mostraban diferencias significativas entre casos y controles, considerándose estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

Para esto se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 10.0.

VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
VARIABLES GENERALES				
Síndrome metabólico	Conjunto de factores de riesgo para el desarrollo de diabetes y enfermedades cardiovasculares	Definido por al menos 3 de los siguientes componentes: -CC >P75 (de acuerdo a tablas de fernandez y cols) -Presión Arterial >P90(TASK FORCE) -HDL < P5 (NHANESIII) -Trigliceridos > P5(NHANES III) -Glucosa en ayuno >100mg/dl (ADA)	Variable cualitativa dicotómica en escala nominal	0.- No 1.- Sí
Intolerancia a los carbohidratos	Elevación en la concentración de glucosa en sangre más allá de los niveles normales sin alcanzar los valores diagnósticos de diabetes.	Paciente con glucosa en ayuno >100mg/dl (ADA 2017) reportados en el expediente clínico.	Variable cualitativa dicotómica en escala nominal.	0.- No 1.- Sí
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Años cumplidos	Variable cuantitativa.	Número de años.
Genero	Existencia de diferencias morfológicas en los individuos de una especie asociados a su reproducción sexual.	Diferencias anatómicas y fisiológicas de los pacientes relacionados con su sexo y que pueden influir en la patogenicidad de la enfermedad.	Variable cualitativa dicotómica en escala nominal.	0.- Masculino 1.- Femenino

VARIABLES FAMILIARES				
Antecedente de diabetes mellitus tipo 2.	Referencia de familiar de primer grado al que se le haya establecido el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.	Familiares con antecedente de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, referidos en la historia clínica o nota de valoración de endocrinología.	Variable cualitativa dicotómica en escala nominal.	0.- No 1.- Sí
Antecedente de hipertensión arterial sistémica.	Elevación de los valores de presión arterial de forma continua o sostenida.	Familiares con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica referidos en la historia clínica o nota de valoración de endocrinología.	Variable cualitativa dicotómica en escala nominal.	0.- No 1.- Sí
Antecedente de dislipidemia	Aumento de la concentración plasmática de colesterol total, colesterol-LDL. Triglicéridos o disminución de colesterol-HDL en la sangre	Familiares con diagnóstico de dislipidemia referidos en la historia clínica o nota de valoración de endocrinología.	Variable cualitativa dicotómica en escala nominal.	0.- No 1.- Sí
Antecedente de cardiopatía isquémica	Enfermedad ocasionada por la arteriosclerosis de las arterias coronarias	Familiares diagnosticados con antecedente de cardiopatía isquémica referidos en la historia clínica o nota de valoración de endocrinología.	Variable cualitativa dicotómica en escala nominal.	0.- No 1.- Sí
EVC	Alteración en las neuronas, que provoca disminución de flujo sanguíneo en el cerebro, acompañada de alteraciones cerebrales de manera momentánea o permanente	Familiares diagnosticados con antecedente de EVC referidos en la historia clínica o nota de valoración de endocrinología.	Variable cualitativa dicotómica en escala nominal.	0.- No 1.- Sí
Obesidad y sobrepeso	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	Familiares diagnosticados con obesidad o sobrepeso de acuerdo al IMC referidos en la historia clínica o	Variable cualitativa dicotómica en escala nominal.	0.- No 1.- Sí

		nota de valoración de endocrinología.		
VARIABLES PERINATALES				
Control Prenatal durante el embarazo	Acciones y procedimientos, sistemáticos o periódicos, destinados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de los factores que pueden condicionar la Morbilidad y Mortalidad materna y perinatal.	Atención médica periódica al menos en 4 ocasiones durante la gestación.	Variable cualitativa dicotómica en escala nominal.	0.- No 1.- Sí
Hipertensión gestacional	Condición caracterizada por la presión arterial alta durante el embarazo	Antecedente de haber cursado con presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg o diastólica mayor o igual a 90 mmHg durante la gestación, referidos en la historia clínica o nota de valoración de endocrinología.	Variable cualitativa dicotómica en escala nominal.	0.- No 1.- Sí
Diabetes gestacional	Elevado nivel de glucosa en la sangre de la madre durante el embarazo.	Antecedente de cifras de glucosa superiores a 92 mg/dl a las 24 SDG, referidos en la historia clínica o nota de valoración de endocrinología.	Variable cualitativa dicotómica en escala nominal.	0.- No 1.- Sí
Realización de CTGO	Prueba médica cuyo objetivo es diagnosticar o excluir la diabetes y cuadros metabólicos relacionados, como la resistencia a la insulina.	Realización de prueba durante la gestación, referidos en la historia clínica o nota de valoración de endocrinología.	Variable cualitativa dicotómica en escala nominal.	0.- No 1.- Sí
Aumento ponderal materno durante el embarazo mayor a 10 kilos	Ganancia ponderal materna durante el embarazo	Número de kilos incrementados durante el embarazo	Variable cualitativa dicotómica en escala nominal.	0.- No 1.- Sí
Seno materno exclusivo por 6 meses	Alimentación con leche materna, sin ningún	Ingesta de seno materno exclusivo durante los	Variable cualitativa dicotómica en	0.- No 1.- Sí

	suplemento sólido o líquido, incluido agua.	primeros 6 meses de vida.	escala nominal.	
Ingesta de bebidas endulzadas en el primer año de vida	Haber recibido bebida a la cual se le haya añadido un edulcorante calórico, incluyen: refrescos, bebidas de jugo, leche azucarada o alternativas a la leche y té endulzado. Durante el primer año de vida.	Ingesta de bebidas endulzadas antes del año de vida.	Variable cualitativa dicotómica en escala nominal.	0.- No 1.- Sí
Alimentación complementaria temprana	Inicio de alimentos diferentes de la leche.	Inicio de alimentos distintos a la leche antes de los 6 meses de edad.	Variable cualitativa dicotómica en escala nominal.	0.- No 1.- Sí
VARIABLES AMBIENTALES				
Alimentación	Ingesta de alimentos en relación con las necesidades dietéticas del organismo	Características de la dieta que permiten clasificarla de acuerdo al consumo del tipo de micronutrientes, tiempo y porciones.	Variable cualitativa politómica en escala nominal.	0.- Salta tiempo de alimentos y consume bebidas endulzadas. 1.- Salta tiempo de alimentos pero no consume bebidas endulzadas. 2.- No consume todos los grupos de macronutrientes en todos los tiempos pero consume bebidas endulzadas 3.- No consume todos los grupos de macronutrientes y no consume bebidas endulzadas 4.- Consume todos los grupos de macronutrientes en todos los tiempos pero no

				en las porciones adecuadas 5.- Consume todos los grupo de nutrientes en todos los tiempos y porciones adecuadas
Actividad física	Movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía.	Tipo de actividades realizadas que permitan clasificar la intensidad de la actividad física.	Variable cualitativa dicotómica en escala nominal.	0.- No 1.- Sí
Horas de sueño	Tiempo necesario para producir un descanso físico y psicológico del individuo durante la noche.	Número de horas dedicadas al sueño nocturno, se consideró de manera arbitraria como adecuado mayor a 8 horas.	Variable cuantitativa en escala nominal.	0.- < 8 horas 1.- > 8 horas
Tiempo frente a la pantalla	Actividades realizadas frente a una pantalla, (televisión, computadora , tableta, telefono celular)	Número de horas al día expuesto a una pantalla, se consideró menor a 2 horas al día de acuerdo a lo recomendado por la Academia Americana de Pediatría.	Variable cuantitativa en escala nominal.	0.- < 2 hr/día 1.- >2 hrs/día

RESULTADOS

En este estudio fueron incluidos un total de 151 pacientes de los cuales el 41% (n= 62) correspondieron a los casos y el 58% (n= 89) a los controles; de los casos el 34% pertenecían al sexo masculino (n=21) y el 66% al femenino (n=41), respecto a los controles el 35% eran hombres (n=31) y 65% mujeres (n=58). No se encontraron diferencias significativas entre los sexos ($p > 0,9$). La edad media para los casos fue de 11.77 años (DE ± 4.12) y para los controles se obtuvo una edad media de 10.34 años (DE ± 4.77) sin existir diferencias en cuanto a la edad.

Dentro de los factores de riesgo heredo-familiares, se observó asociación estadísticamente significativa entre el antecedente de diabetes mellitus tipo 2 y la intolerancia a los carbohidratos para los casos ($p < 0,001$) (OR = 4.647 IC 95% 2.099 - 10.28), resultados similares fueron obtenidos para el antecedente de hipertensión arterial sistémica ($p < 0,001$) (OR= 4.93 IC 95% 2.445 - 9.941). Se encontró asociación significativa entre la intolerancia a los carbohidratos y el contar con un familiar con antecedente de obesidad o sobrepeso (OR 6.129, IC 95% 2.514 - 14.939). Por el contrario al analizarse el antecedente de dislipidemia no se relacionó con la intolerancia a los carbohidratos (OR 1.04 IC 95% 0.46 – 2.32) ($p > 0,1$), lo mismo sucedió con el antecedente de EVC el cual no fue significativo (Tabla 1).

Tabla 1: Tabla de factores de riesgo heredo- familiares para intolerancia a los carbohidratos.

Factores de riesgo heredo-familiares	Casos n=62 (%)	Controles n=89 (%)	OR	IC 95%		P	
				Inferior	Superior		
DM2	Si	52 (83.8)	4.647	2.099	10.28	<0.001	
	No	10 (16.2)					42 (47.2)
HAS	Si	43 (69.3)	4.930	2.445	9.941	<0.001	
	No	19 (30.7)					61 (68.5)
Dislipidemia	Si	13 (20.96)	1.04	0.46	2.32	0.113	
	No	49 (79.03)					66 (74.1)
	Faltante	0					6 (6.74)
CI	Si	7 (11.29)	5.37	1.07	27	0.065	
	No	45 (72.58)					69 (77.52)
	Faltante	10 (16.12)					18 (20.22)
EVC	Si	6 (9.67)	8.525	0.99	73.34	0.029	
	No	45 (72.58)					64 (71.9)
	Faltante	11 (17.74)					24 (26.96)
OB/SP	Si	55 (88.70)	6.129	2.514	14.939	<0.001	
	No	7 (11.3)					39 (43.8)

DM2: Diabetes mellitus tipo 2, HAS: Hipertensión arterial sistémica. CI: Cardiopatía isquémica, EVC: Evento vascular cerebral, OB/SP: Obesidad/Sobrepeso.

En la tabla 2 se reportan los factores perinatales analizados en este estudio, encontrando que el antecedente de hipertensión arterial asociada al embarazo tuvo una relación estadísticamente significativa con la intolerancia a los carbohidratos (*OR 7.719, IC 95% 0.87 – 67.79*) (*p 0,032*), por otro lado un incremento significativo de peso materno durante el embarazo se asoció de manera positiva con la intolerancia a los carbohidratos (*OR 2.283 IC 95% 1.178 – 4.427*) (*p 0,014*).

Respecto a la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida no se encontró asociación con la intolerancia a los carbohidratos (*OR 0.574 IC95% 0.299- 1.106*), la introducción de bebidas endulzadas antes del año de edad se vio que incrementa la probabilidad de ICHS (*OR 3.838 IC 95% 1.876 – 7.852*) ($p < 0,001$). No se observaron diferencias significativas en cuanto al antecedente de alteraciones placentarias ni para el inicio de alimentación complementaria temprana. (Tabla 2)

Tabla 2: Factores de riesgo perinatal para intolerancia a los carbohidratos.

Factores de riesgo perinatal		Casos n=62 (%)	Controles n=89 (%)	OR	IC 95%		P
					Inferior	Superior	
HAAE	Si	5 (8.06)	1 (1.12)	7.719	0.87	67.79	0.032
	No	57 (91.93)	88 (9.88)				
DG	Si	3 (4.83)	0	0.399	0.327	0.486	0.036
	No	59 (95.16)	89 (100)				
AP	Si	5 (8.06)	2 (2.24)	3.816	0.716	20.341	0.094
	No	57 (91.93)	87 (97.85)				
IP	Si	37 (59.67)	35 (39.32)	2.283	1.178	4.427	0.014
	No	25 (40.3)	54 (60.67)				
LME	Si	27 (43.54)	51 (57.3)	0.574	0.299	1.106	0.096
	No	35 (56.45)	38 (42.69)				
IBE	Si	47 (75.80)	40 (44.94)	3.838	1.876	7.852	<0.001
	No	15 (24.19)	49 (55.05)				
ACT	Si	34 (54.83)	45 (50.56)	1.187	0.620	2.275	0.605
	No	28 (45.16)	44 (49.43)				

HAAE: Hipertensión arterial asociada al embarazo. DG: Diabetes gestacional. AP: Alteración placentaria. IP: Incremento ponderal > 10kilos. LME: Lactancia materna exclusiva. IBE: Ingesta de bebidas endulzadas antes del año de edad. ACT: Alimentación complementaria temprana.

Finalmente fueron estudiados los factores de riesgo ambientales, se evaluó la actividad física en aquellos que si la realizaban y se comparó con los que no realizaban ningún tipo de actividad física, observándose una asociación negativa con la intolerancia a los carbohidratos (*OR 0.37 IC 95% 0.18- 0.78*) (*p 0,007*) no se encontraron diferencias significativas en cuanto a las horas de sueño o el tiempo empleado en pantalla. (Tabla 3)

Tabla 3: Factores de riesgo ambientales para intolerancia a los carbohidratos.

Factores de riesgo ambientales	Casos n=62 (%)	Controles n=89 (%)	OR	IC 95%		P
				Inferior	Superior	
Actividad física	Si	38 (61.3)	0.37	0.18	0.78	0.007
	No	24 (38.7)				
Horas sueño	>8horas	38 (61.3)	1.18	0.609	2.286	0.624
	<8horas	24 (38.7)				
Tiempo pantalla	<2horas	30 (48.4)	0.83	0.44	1.60	0.59
	>2horas	32 (61.6)				

DISCUSIÓN

En el presente estudio se incluyeron 151 pacientes obesos menores de 18 años, 62 con intolerancia a carbohidratos (casos) y 89 con tolerancia normal a la glucosa (controles). Sin observarse diferencias significativas en cuanto a edad y sexo en ambos grupos. Si bien la mayor frecuencia de los casos se encontró entre los pacientes de 11 a 18 años (media de 11.7 años), como se observa en la mayoría de los estudios que reportan que la mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa en las edad pediátrica se presenta en las edades puberales. Esto coincide con lo reportado en un estudio realizado por Beckles⁽³³⁾ en Arizona donde describe una prevalencia de 22 casos por 1 000 en edades entre los 10-14 años, y de hasta 50 casos por 1 000 en edades entre los 15-19 años. Debido a que desconocemos el tiempo de evolución de la obesidad en estas poblaciones, no parece razonable atribuir exclusivamente este incremento de la frecuencia de la intolerancia a la glucosa a la edad de los individuos, aunque es conocido que durante el desarrollo de la pubertad se incrementa de forma fisiológica la insulinoresistencia. De igual forma la intolerancia a los carbohidratos corresponde a una fase evolutiva avanzada hacia el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, lo cual podría justificar que exista una mayor presentación de ésta en edades más avanzadas de la infancia.

En relación a las diferencias entre hombres y mujeres, encontramos mayor frecuencia de intolerancia a los carbohidratos en el sexo femenino del 66.12% (n= 41), sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa. A diferencia del estudio realizado por Romain Pierlot⁽³⁴⁾ donde encontraron que los hombres tuvieron mayor frecuencia del síndrome metabólico y específicamente de uno de sus componentes como la hiperglucemia, particularmente en México, Canadá, Colombia y EUA. Otros estudios reportan que las adolescentes tienen mayores niveles de insulina que los varones, lo que inicialmente puede preservar la normoglucemia, sin embargo de manera persistente, el hiperinsulinismo compensador favorecera la apoptosis de las células beta pancreáticas y por ende el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.⁽³⁵⁾

En cuanto a los factores de riesgo hereditarios y perinatales analizados, se encontró relación estadísticamente significativa con el desarrollo de intolerancia a la glucosa al antecedente de diabetes mellitus tipo 2 en la familia, hipertensión arterial y obesidad, así como a la presencia de diabetes gestacional en la madre, enfermedad hipertensiva del embarazo y aumento de peso materno durante el embarazo de más de 10 kg.

En nuestro estudio 52 casos (83.8%) tuvieron antecedente de familiares con diabetes mellitus tipo 2 y 43 casos (69.3%) lo tuvieron para hipertensión arterial sistémica, pudiéndose observar que tienen un riesgo significativo incrementado ($p < 0,001$) para el desarrollo de intolerancia a los carbohidratos (OR 4.647). Lo cual coincide con varios estudios en los que reportan que la intolerancia a la glucosa no supera 6% en población obesa infantil, excepto en aquellos adolescentes con antecedentes de Diabetes mellitus tipo 2 en familiares de primer y segundo grado, donde alcanza hasta el 27%.⁽³⁶⁾ Danadian⁽³⁷⁾ en su estudio sobre sensibilidad a la insulina en niños africanos y americanos reporta que la historia familiar de DM 2 se asocia a un 25 % de la disminución de la sensibilidad a la insulina e intolerancia a la glucosa en niños afroamericanos, cuando se comparan con aquellos sin antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2. En una población de muy alto riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, como la de los indios Pima, se observó que los menores de 25 años desarrollan diabetes mellitus solo aquellos que tienen al menos un familiar como diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo otros estudios como el de Barja y cols.⁽³⁸⁾, en Chile no han demostrado un riesgo directo de los antecedentes familiares de diabetes mellitus con el desarrollo de intolerancia a la glucosa.

En nuestro estudio el antecedente de diabetes gestacional no mostró incremento del riesgo para el desarrollo de intolerancia a los carbohidratos, obteniéndose un OR de 0.39, lo cual difiere de lo reportado en la literatura, como es el caso de un estudio realizado por Freinkel y cols.⁽³⁹⁾ en donde concluyeron que el riesgo de desarrollar diabetes mellitus en los hijos de madre con diabetes gestacional varía entre el 0.5 al 11%, ya que el estado metabólico alterado durante el embarazo es el que regula esta predisposición. Wang⁽⁴⁰⁾ realizó un estudio molecular en el cual indicó que la programación fetal puede ser explicada por la epigenética, mostrando que el feto puede adaptarse a la malnutrición, alterando su producción hormonal o la sensibilidad de los tejidos a éstas, siendo la insulina la que tiene una función central. Sin embargo, al contrario de las adaptaciones fisiológicas que ocurren en el adulto, las del feto llevan a cambios permanentes en la estructura y función del cuerpo durante la vida adulta (Teoría de Baker).

En el estudio realizado por Barker⁽⁴¹⁾ sobre el origen fetal de la diabetes mellitus tipo 2 concluye que estos cambios “programados” reflejan la alteración de la expresión de los genes *in útero* de acuerdo con la disponibilidad de nutrientes, que actúa directamente en la célula o por medio de señales hormonales, declarando que la enfermedad coronaria, los accidentes cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión, se originan en adaptaciones del feto a la malnutrición.

West y cols.⁽⁴²⁾ estudiaron la relación entre la diabetes gestacional y la presencia de factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes; encontrando en los descendientes de madres con diabetes, peor perfil metabólico de riesgo, con mayor frecuencia de obesidad y alteraciones en la glucosa. Existe evidencia de que el extremo de sobrenutrición fetal acelera el desarrollo de hipertensión arterial, obesidad abdominal, hiperinsulinismo y perfil lipídico anormal asociados con diabetes tipo 2. En estos casos se ha demostrado una influencia permanente que condiciona hiperplasia e hiperactividad de las células pancreáticas, así como anormalidades en el hipotálamo inmaduro, en el cual la hiperinsulinemia induce displasia de los núcleos reguladores del gasto energético y peso corporal, particularmente el núcleo ventromedial.

Silverman y cols.⁽⁴³⁾ relizaron un estudio en sujetos nacidos de madres con diabetes gestacional, encontrando una prevalencia de alteración de la tolerancia a la glucosa en 1.2% en los menores de 5 años, del 5.4% entre los 5 y 9 años y de hasta del 19.3% entre los 10 a 16 años de edad, todo esto dado por el hiperinsulinismo que se genera por el estímulo del paso transplacentario de glucosa así como el estímulo persistente de ésta sobre las células pancreáticas del feto, considerándose que estos fenómenos epigenéticos pueden ser heredados, incluso a través de tres generaciones.

En nuestro estudio no se pudo demostrar esta asociación de riesgo porque en nuestro país la diabetes mellitus gestacional está subdiagnosticada, ya que a pesar de existir la NOM 007-SSA2-2016 “Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida”⁽⁴⁴⁾ que obliga a la realización del tamizaje para la detección de diabetes mellitus gestacional en prácticamente todas las mujeres mexicanas embarazadas, ésta es una práctica poco frecuente en los distintos servicios de control prenatal de nuestro país. En nuestros pacientes solo en 3 casos existía el antecedente de haberse realizado tamizaje para diabetes mellitus gestacional lo que no permite saber con certeza cuantas madres tuvieron diabetes gestacional.

El incremento ponderal materno mayor a 10 kilos durante la gestación se asoció significativamente ($p 0,014$) (OR 2.283) con intolerancia a la glucosa, éste estuvo presente en el 59.6% de los casos contra el 39.32% de los controles. Dueñas y cols⁽⁴⁵⁾ en su estudio de neonatos macrosómicos encontraron relación significativa entre mayor fue el peso inicial de la madre y la ganancia durante el embarazo cuando esta fue mayor a 20 libras lo cual coincide con nuestros resultados. Sébire y cols.⁽⁴⁶⁾ comprobaron que el aumento de peso durante el embarazo se asociaba a mayor peso de los recién nacidos (superior a la percentila 90) y mayor riesgo de obesidad en edades temprana.

Existe suficiente evidencia que demuestra que la ganancia excesiva de peso materno durante el embarazo aumenta el riesgo de síndrome metabólico y alteraciones en el metabolismo de la glucosa en la vida adulta e incluso antes. En modelos animales de obesidad inducida con dieta alta en carbohidratos y grase en ratones hembras se ha observado en la descendencia hiperfagia, disminución de la función muscular de locomoción y adiposidad abdominal, evidente desde las primeras cuatro a seis semanas de vida, así como hiperinsulinemia a los tres meses de vida e intolerancia a la glucosa a los seis meses.⁽⁴⁷⁾

Respecto a la lactancia materna exclusiva, la duración adecuada de la misma fue definida por el periodo recomendado por la OMS (6 meses de manera exclusiva), si bien no se observó un riesgo estadísticamente significativo ($p 0,096$), en los niños que no fueron amamantados, sí es posible apreciar una correlación negativa entre estas variables (OR 0.574 IC 95% 0.299 – 1.106) comprobándose que la presencia de ésta durante más de 6 meses se relaciona con un menor riesgo de intolerancia a la glucosa. Lo anterior coincide con los hallazgos de Mamum et al.⁽⁴⁸⁾ quienes reportan que niños que fueron amamantados tuvieron un 58% menos de riesgo de sufrir diabetes mellitus tipo dos a los 21 años de edad que aquellos que nunca fueron amamantados, de igual forma aquellos que recibieron lactancia materna durante 4 meses o más tuvieron un 78% menos de riesgo con lo cual podemos afirmar que la lactancia materna a largo plazo tiene un efecto protector de la diabetes mellitus tipo 2 y que éste aumenta con la duración de la lactancia. De igual forma el estudio realizado por Pettitt⁽⁴⁹⁾ en EUA reporta que entre los 10 y 19 años, ninguno de los pacientes amamantados en forma exclusiva había desarrollado diabetes mellitus tipo 2 mientras que el 3,6% de los pacientes alimentados con fórmula sí lo había hecho.

González-Jiménez y colaboradores⁽⁵⁰⁾ en un estudio transversal con 976 niños encontraron que la lactancia materna disminuye el riesgo de desarrollar síndrome metabólico en la adolescencia, sobre todo si ésta se ofreció por más de 6 meses.

Uno de los mecanismos involucrados en el efecto protector de la lactancia materna para el desarrollo de resistencia a la insulina es la evidencia de que las fórmulas a base de leche de vaca provocan mayor liberación de insulina y péptido inhibidor gástrico en respuesta a la alimentación en comparación con aquellos alimentados con leche materna⁽⁵¹⁾, efecto que quizá se relacione a mayor carga protéica en las fórmulas comparada con la leche materna, lo que favorece la adipogénesis.

Dentro de los factores de riesgo relacionados a la etapa perinatal, la ingesta de bebidas endulzadas antes del año de edad en nuestro estudio mostró asociación con la intolerancia a los carbohidratos (OR 3.838), si bien existen pocos estudios que hablen al respecto, en Estados Unidos se llevó a cabo un estudio realizado por Morton y cols.⁽⁵²⁾ en donde se observó que en la actualidad más del 50% de los niños entre 1- 4 años consume más de 215 ml/día de bebidas endulzadas y más de una ración diaria. En cuanto al consumo específico de jugos de frutas, se vió que el primer año de vida es de 60 ml/día, poniéndose de manifiesto también que el consumo regular de estas bebidas induce un incremento de las concentraciones de glucosa e insulina.

En nuestro estudio el 38.7% de los casos que desarrollaron intolerancia a la glucosa no realizan actividad física, así como el 19.1% de los controles. Esta diferencia tan pronunciada a favor de la inactividad como un fuerte factor de riesgo fue muy significativa ($p < 0,007$) (OR 0.37 IC95% 0.18- 0.78). Ekelund y cols.⁽⁵³⁾ encontraron en 1709 niños y adolescentes asociaciones positivas entre el tiempo en conductas sedentarias y diversos factores de riesgo cardiovascular como niveles de glucosa, insulina y presión arterial.

Finalmente los últimos factores de riesgo ambiental investigados como lo son las horas pantalla y de sueño no mostraron en nuestro estudio conferir más riesgo para el desarrollo de intolerancia a la glucosa (OR 1.18 IC 95% 0.609- 2.286). Aún así vale la pena recalcar que el tiempo de exposición de niños y adolescentes ante el televisor es muy elevado por lo que el número de horas que un niño pasa cada día frente a una pantalla estaría directamente relacionado con el índice de masa corporal y las calorías consumidas por día e inversamente relacionado con los minutos de actividad física.

CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio indican que los niños obesos con intolerancia a los carbohidratos tienen más antecedentes heredofamiliares principalmente de diabetes mellitus tipo 2 así como de hipertensión arterial y obesidad. Además, aquellos hijos de madres con hipertensión arterial asociada al embarazo o con un incremento ponderal materno mayor a 10 kilos durante la gestación tienen mayor riesgo de alteraciones metabólicas como la intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina en la población infantil. Respecto a la diabetes gestacional podemos concluir que es prioritario la realización en todas las mujeres de curva de tolerancia oral a la glucosa que pueda permitir su diagnóstico oportuno ya que influye significativamente en nuestros pacientes. Como ya es bien sabido la lactancia materna mostró ofrecer un efecto protector cuando es administrada de manera exclusiva por más de 6 meses a diferencia de lo evidenciado sobre el tiempo que los niños dedican diariamente en conductas sedentarias lo cual se relaciona con un mayor riesgo cardiovascular.

Estos resultados ponen de manifiesto el carácter de riesgo de los factores estudiados en relación con el desarrollo de intolerancia a la glucosa en el grupo de pacientes de la serie analizada, los cuales podrían ser limitados o incluso eliminados con una atención primaria adecuada, como la realización de una somatometría completa, anamnesis dirigida que permita identificar antecedentes de riesgo y la realización de exámenes de laboratorio cada 6 meses. Ya que está demostrado que ésta produce como consecuencia alteraciones importantes en la salud a futuro relacionado con enfermedad cardiovascular y diabetes, por lo que es necesario, seguir realizando estudios que puedan confirmar el diagnóstico precoz y detección oportuna sobre un grupo especialmente vulnerable de pacientes obesos en edades iniciales de la vida con el fin de hacer más efectiva cualquier estrategia de intervención sobre esta población.

En conclusión los factores de riesgo para el desarrollo de intolerancia a los carbohidratos pueden modificarse cuando son precozmente identificados, llevando a una completa reversibilidad de las alteraciones metabólicas que lo llevarán a diabetes. Los hábitos dietéticos inadecuados, el sedentarismo y las alteraciones durante el periodo gestacional como el incremento ponderal materno excesivo y la presencia de diabetes gestacional constituyen la base para el desarrollo de intolerancia a los carbohidratos en nuestros pacientes, por lo que es necesario implementar medidas correctivas en la población general, especialmente educativas como lograr un control glicémico adecuado desde la concepción y orientadas hacia una mejor alimentación y mayor actividad física, en conjunto con las instituciones gubernamentales para intentar disminuir la alta prevalencia de este padecimiento.

REFERENCIAS

- 1.- Rodríguez-Morán M, Salazar-Vázquez B, Violante R, Guerrero-Romero F. Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10-18 years. *Diabetes Care* 2004;27:2516-7.
- 2.- Halley Castillo E, Borges G, Talavera JO, Orozco R, Vargas-Aleman C, Huitron-Bravo G, et al. Body mass index and the prevalence of metabolic syndrome among children and adolescents in two Mexican populations. *J Adolesc Health* 2007;40:521-6.
- 3.- Argote J, Fernández T, Carvajal F, González R. Prevalencia y factores de riesgos asociados al síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos del municipio Mariano. *Rev Asoc Latioamer.* 2007;XV:125
- 4.- Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AKF, Howard NJ, Silink M, Donagghue KC. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1. *Diabetes Care.* 2006;29:1300-6.
- 5.- Gotthelf S, Jubany L. Prevalencia de factores de riesgo asociados al síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos de la Ciudad de Salta, 2004. Disponible en: <http://latinut.net/documentos/Obesidad/docuybase/SM%20TRABAJO%20PUBLICADO.PDF> Consultado, 3 de septiembre de 2007.
- 6.- Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C. Carotidartery stiffness in obese children with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2006;97:528-31.
- 7.- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT 2016), disponible en: http://www.promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/doctos_2016/ensanut_mc_2016-310oct.pdf
- 8.- Weiss R, Dziura J, Burgert T, Tamborlane W, Taksali S, Yeckel C, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350:2362-74.

- 9.- Marcovecchio M, Mohn A, Chiarelli F. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:853-63.
- 10.- Barja Y, Arteaga LI, Acosta AM, Hudgson MI. Resistencia insulínica y síndrome metabólico en niños chilenos. *Rev Med Chile.* 2003;131:259-68.
- 11.- Tfayll, et al. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53(2):165-174.
- 12.- Kaufman FR. Type 2 diabetes mellitus in children and youth: a new epidemic. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:737-44.
- 13.- Rosengren, A.H.,Jokubka, R., Tojjar, D., Granhall, C., Hansson, O., Li, D.Q., Nagaraj, V., Reinbothe, T.M., Tuncel, J., Eliasson, L., et al. (2010). Overexpression of alpha2A-adrenergic receptors contributes to type 2 diabetes. *Science* 327, 217–220.
- 14.- Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:1385-94.
- 15.- Islam-Zwart K, Cawston A. Investigation of factors contributing to diabetes risk in American Indian/Alaska native youth. *Am Indian Alaska Native Ment Health Res.* 2008;14:45-58.
- 16.- Milagro FI, Campión J, Cordero P, Goyenechea E, Gómez-Uriz AM, Abete I, et al. 2011. A dual epigenomic approach for the search of obesity biomarkers: DNA methylation in relation to diet-induced weight loss. *FASEB J* 25: 1378-1389.
- 17.- Milagro F, Martínez, A. *Rev. chil. endocrinol. diabetes* 2013; 6 (3): 108-114
- 18.- Ding GL, Wang FF, Shu J, Tian S, Jiang Y, Zhang D, et al. 2012. Transgenerational glucose intolerance with Igf2/H19 epigenetic alterations in mouse islet induced by intrauterine hyperglycemia. *Diabetes* 61: 1133-1142.
- 19.- Hiller TA, Pedulak L, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettit DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting the ongoing effects of maternal hyperglycemias. *Diabetes Care.* 2007;30:2287-92.
- 20.- R. Barrera, L.A. Fernández. *Perinatol Reprod Hum.* 2015;29(3):99-105

- 21.- Srinivasan M, Aalinkeel R, Song F, Mitrani P, Pandya JD, Strutt B, et al. Maternal hyperinsulinemia predisposes rat fetuses for hyperinsulinemia, and adult-onset obesity and maternal mild food restriction reverses this phenotype. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 290(1):E129-E34.
- 22.- Kelishadi R, Farajian S. The protective effects of breastfeeding on chronic non-communicable diseases in adulthood: A review of evidence. *Adv Biomed Res* 2014;3:3.
- 23.- Acton KJ, Burrow NR, Moorek A, Querec L, Geiss LS, Engelgau MM. Trends in diabetes prevalence among American Indian and Alaska native children, adolescents and young adults. *Am J Public Health.* 2002;92:1485-90.
- 24.- Kaitosaari T, Rönnemaa T, Viikari J, Raitakari O, Arffman M, Marniemi J, et al. Low-saturated fat dietary counseling starting in infancy improves insulin sensitivity in 9-year-old healthy children: the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children (STRIP) study. *Diabetes Care* 2006;29:781-5
- 25.- Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet* 2001;357:505-8.
- 26.- Martínez-Gómez D, Eisenmann JC, Gómez-Martínez S, Veses A, Marcos A, Veiga OL. Sedentarismo, adiposidad y factores de riesgo cardiovascular en adolescentes. Estudio AFINOS. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:277-85.
- 27.- Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:265-74.
- 28.- Grace K, Sonia C. *Pediatr Clin N Am* 58 (2011) 1355–1361
- 29.- Guía de alimentación sana. OMS. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
- 30.- Hoelscher DM, Kirk S, Ritchie L, Cunningham-Sabo L, Academy Positions Committee. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: interventions for the prevention and treatment of pediatric overweight and obesity. *J Acad Nutr Diet* 2013;113:1375-94.

- 31.- American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000;23:381-9
- 32.- Miller JL, Silverstein JH. The management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18:111-23.
- 33.- Beckles GL, Gregg EW, Williamson DF, Narayan KM. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: and epidemiological review and public health perspective. *J Pediatr*. 2000;136:664-72.
- 34.- Pierlot R, Cuevas E, Prevalencia de síndrome metabólico en niños y adolescentes de América. *Rev.Esp.Cienc.Quím.Biol*. 2017; 20 (1): 40-49.
- 35.- DeBoer, M. D., Dong, L. & Gurka, M. J. Racial/ethnic and sex differences in the ability of metabolic syndrome criteria to predict elevations in fasting insulin levels in adolescents. *J. Pediatr.*, 2011; 159 (6): 975-981.
- 36.- Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang T, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *JCEM*. 2004; 89: 108-13.
- 37.- Danadian K, Pinhas-Hamiel O. A weighty problem: diagnosis and treatment on type 2 diabetes in adolescents. *Diabetes Spectrum*. 1997;10: 292-297.
- 38.- Barja Y, Hodgson B, Acosta AM, Arteaga A. Intolerancia a la glucosa en niños obesos: comunicación preliminar. *Rev. méd. Chile*. 2003; 131(4): 419-426. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872003000400010&lng=es.
- 39.- Freinkel N, Metzger BE. Pregnancy as a tissue culture experience: the critical implications of maternal metabolism for fetal development. In: *Pregnancy, metabolism, diabetes and the fetus*. Amsterdam: Excerpta Medica, Ciba Foundation Symposium 63, 1979: 3.
- 40.- Wang J, Wu L. Nutrition, epigenetics, and metabolic syndrome. *Antioxid Redox Signal*, 2012; 17: 282-302

- 41.- D.J. Barker. The fetal origins of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 1999; 30: 322-324
- 42.- West NA, Crume TL, Maligie MA, Dabelea D. Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero. *Diabetología*. 2011; 54(3):504-507.
- 43.- Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescents offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care*. 1995; 18: 61 1-7.
- 44.- “Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida”, Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016. *Diario Oficial de la Federación*. 07 de abril del 2016.
- 45.- Dueñas Gómez E, Sánchez Texido C, Santurio Gil E. Patrones Antropométricos en el Recién Nacido. *La Habana: ECIMED*; 1991. 3(1): 25- 32
- 46.- Sébire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1175-82.
- 47.- Samuelsson AM, Matthews PA, Argenton M, Christie MR, McConnell JM Jansen EH, et al. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertension*. 2008; 51: 388.
- 48.- Liu B, Jorm L, Banks E. Parity, breastfeeding, and the subsequent risk of maternal type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1239–1241. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332359>
- 49.- Pettitt DJ, Forman MR, Hanson RL, Knowler WC, Bennett PH. Breastfeeding and the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians. *Lancet* 1997;350:166–168.

50.- González E, Montero MA, Schmidt J, García CJ, Padez C. Metabolic syndrome in Spanish adolescents and its association with birth weight, breastfeeding duration, maternal smoking, and maternal obesity: a cross-sectional study. *Eur J Nutr* 2015; 54 (4): 589- 597.

51.- Poothullil JM. Breastfeeding and risk of overweight. *JAMA*. 2001; 286: 1448-1450.

52.- Morton JF, Guthrie JF. Changes in children's total fat intakes and their food group sources of fat, 1989-91 versus 1994-95: Implications for diet quality. *Fam Econ Nutr Rev* 1998;11:45-57.

53.- Ekelund U, Anderssen SA, Froberg K, Sardinha LB, Andersen LB, Brage, et al. Independent associations of physical activity and cardiorespiratory fitness with metabolic risk factors in children: the European youth heart study. *Diabetologia*. 2007;50:1832-40.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

El presente estudio puede presentar sesgos de memoria y falta de información en los expedientes clínicos, lo que pudo comprometer el número de casos y controles.

ANEXOS:

Anexo 1: Plato del bien comer.



ANEXO 2: TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EDAD	SEXO	FACTORES FAMILIARES					
		DM2	HTA	Dislipidemia	Cardiopatía isquémica	EVC	Obesidad Sobrepeso

FACTORES PERINATALES								
Control Prenatal	Hipertensión	Diabetesgestaciona	Alteración placentaria	CTOG	Aumento ponderal	Seno Materno exclusivo	Bebidas endulzadas	Alimentación complementaria temprana

FACTORES AMBIENTALES			
Alimentación	Actividad física	Horas de sueño	Tiempo frente a la pantalla

ANEXO 3: TABLAS PARA CLASIFICACIÓN ACTIVIDAD FÍSICA.

ACTIVIDAD	INTENSIDAD
PLANCHAR LIMPIAR ANDAR O PASEAR 3-4 KM/h	LEVE
PINTAR/DECORAR ANDAR 4-6 KM/h ASPIRAR BADMINGTON POR DIVERSIO TENIS (DOBLES) CORTAR EL PASTO ANDAR EN BICICLETA (16-19 KM/h) BAILAR (v.g.ZUMBA)	MODERADA
BAILE AEROBICO ANDAR EN BICICLETA (19-22 KM/h) NATACION CROLL LENTO TENIS SINGLES FOOT BALL BASQUET BALL VOLLEY BALL CORRER 9-10 km/h CORRER 10-12 Km/h CORRER 12-14 km/h	INTENSA (VIGOROSA)

ANEXO 4: TABLAS PARA CLASIFICACIÓN TIPO DE ALIMENTACIÓN.

DESCRIPCION DEL APEGO	% DE APEGO	PUNTIACIÓN
Consume todos los grupos de nutrientes en todos los tiempos y en las porciones adecuadas (5 tiempos)	100	5
Consume todos los grupos de macronutrientes en todos los tiempos pero no en las porciones adecuadas (5 tiempos)	75	4
No consume todos los grupos de macronutrientes en todos los tiempos pero hace 5 alimentos al día y no consume frituras ni alimentos/ bebidas endulzadas	50	3
No consume todos los grupos de macronutrientes en todos los tiempos , hace 5 alimentos al día, pero consume frituras y alimentos/bebidas endulzadas	25	2
Salta tiempos de alimentos (< 5 comidas al día) , pero no consume frituras ni alimentos/bebidas endulzadas.	10	1
Salta tiempos de alimentos (< 5 comidas al día) , y consume frituras y/o alimentos/bebidas endulzadas	0	0