



Universidad de Carabobo
Facultad Experimental de Ciencias y Tecnología
Departamento de Biología



“APLICACIÓN DE UN MODELO MULTIVARIADO QUE DESCRIBA LA PARTICIPACIÓN DE ALGUNOS FACTORES DE RIESGO EN LA APARICIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN LOS HIJOS DE MADRES CON Y SIN DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS”

Trabajo especial de grado presentado ante la Ilustre Universidad de Carabobo para optar al título de Licenciado en Biología

Autor:

Br. María Eugenia Zambrano.

Tutor:

Dr. Mario Palacios- Facyt-UC.

Valencia, Abril de 2015



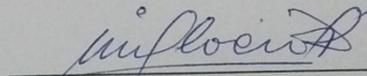
UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD EXPERIMENTAL DE CIENCIAS Y TECNOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA

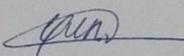


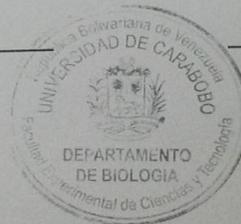
ACTA

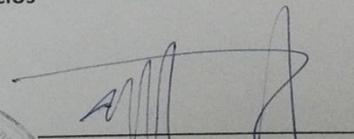
Mediante la presente se deja constancia que la **Br. María Eugenia Zambrano**, Cédula de Identidad N° 15.977.422, presentó ante el Jurado aprobado por el Consejo de Departamento de Biología de la Facultad Experimental de Ciencias y Tecnología (FACYT), de la Universidad de Carabobo, su Trabajo Especial de Grado (T.E.G.), titulado: **“Participación de factores de riesgo en la aparición de la resistencia a la insulina en los hijos de madres con Diabetes Mellitus Pregestacional y Diabetes Gestacional a través de un modelo multivariado”**, en concordancia con los artículos 16, 17, 18 y 19 de de las Normas de Interés Estudiantil. El jurado evaluador consideró que, luego de haber aprobado dicho trabajo el (la) bachiller cumple con los méritos académicos necesarios para obtener el Título de Licenciado en Biología.

En Valencia, a los 07 días del mes de Mayo del año dos mil 2015.


Prof. Mario Palacios
Tutor


Prof. Aleida Rivas
Jurado Principal




Prof. Renny Pacheco
Jurado Principal

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	i
ABSTRACT.....	ii
INTRODUCCIÓN.....	3
JUSTIFICACIÓN.....	7
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	9
Objetivo general.....	9
Objetivos específicos.....	10
ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	10
DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA.....	15
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
ANEXOS.....	52

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

ANEXO 1. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN	52
Tabla A. Correlación de Pearson.....	52
ANEXO 2. ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES	53
Tabla A. Varianza total explicada.....	53
Tabla B. KMO y prueba de Bartlett.....	53
Tabla C. Matriz de componentes.....	53
Fig.1. Diagrama de dispersión para las Variables originales respecto a los componentes principales obtenidos durante el análisis. A: Enfoque bidimensional. B: Enfoque tridimensional.....	54
Fig. 2. Asociación de las Variables originales a los componentes principales obtenidos durante el análisis (coeficientes de correlación).....	55
Fig. 2A. Asociación de las Variables originales a los componentes principales obtenidos durante el análisis.....	55
Fig. 3. Biplot incluyendo el 1er y 2do Componentes Principales.....	56
Fig. 4. Biplot incluyendo el 1er y 3er Componentes Principales.....	56
Fig. 5. Biplot incluyendo el 2do y 3er Componentes Principales.....	57
Tabla D. Matriz de Correlaciones Reproducidas.....	57
ANEXO 3. ANÁLISIS DISCRIMINANTE MÚLTIPLE	58
Tabla A. Estadísticos de Grupo.....	58
Tabla B. Ordenamiento de los promedios correspondientes por variable.....	58
Tabla C. Prueba de Igualdad para los Promedios de los grupos.....	59
Tabla D. Autovalores de las Funciones Discriminantes.....	59
Tabla E. Significación de las Funciones Discriminantes y Lambda de Wilks.....	59
Tabla F. Matriz estructural.....	59
Tabla G. Coeficientes Estandarizados de las Funciones Discriminante.....	59
Tabla H. Resultados de la Clasificación.....	60
Fig. 6. Diagramas de dispersión para cada Grupo evaluado, de acuerdo a las dos primeras funciones discriminantes obtenidas en el Análisis.....	60
Tabla I. Coordenadas de los Centroides de Grupos.....	61
Tabla J. Coeficientes Canónicos de las Funciones Discriminantes.....	61
Tabla K. Coeficientes Canónicos de las Funciones Clasificadoras.....	61
Fig. 7. Mapa territorial para clasificación de nuevos elementos, de acuerdo a las dos primeras funciones discriminantes obtenidas en el Análisis Discriminante Múltiple.....	62
Fig. 8. Diagrama de dispersión con las dos primeras Funciones Discriminantes.....	63

Aplicación de un modelo multivariado que describa la participación de algunos factores de riesgo en la aparición de la resistencia a la insulina en los hijos de madres con y sin diagnóstico de Diabetes Mellitus

Autor:

María Eugenia Zambrano

Tutor:

Dr. Mario Palacios- Facyt-UC

RESUMEN

El análisis multivariante es uno de los modelos estadísticos utilizados en las ciencias de la salud para determinar la relevancia de diversos factores de riesgo, que pueden desencadenar diferentes patologías. Dentro de las enfermedades crónicas degenerativas, la Diabetes Mellitus (DM) debe ser considerada como un problema de salud pública dada su elevada prevalencia a nivel mundial, siendo la resistencia a la insulina, una condición que precede al desarrollo del estado diabético. Debido a las características intrínsecas de las variables implicadas en la resistencia a la insulina, se decide emplear una herramienta estadística que permita la aplicación de un modelo multivariado que describa la participación de algunos factores de riesgo en la aparición de la Resistencia a la Insulina en los hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus Pregestacional y Gestacional, así como en hijos de madres sin diagnóstico de DM. Se empleó una base de datos de variables derivadas de las evaluaciones provenientes de los hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional, Pregestacional tipo 1 y tipo 2 perteneciente a la Unidad de investigación de Diabetes y Embarazo de la Ciudad Hospitalaria "*Dr. Enrique Tejera*". Se realizó un Análisis de Componentes principales (ACP), basado en la matriz de correlaciones. Una vez seleccionadas las variables de importancia, se aplicó un Análisis Discriminante múltiple (ADM). Los resultados del ACP determinaron un "eje bioquímico-metabólico" que incluye las variables: Insulina en ayunas y a las 2h post-carga de glucosa, el cociente entre Glicemia e Insulina y los ensayos Quicki y Homa, y un "eje fisiológico" integrado por el Peso al Nacer y el Duración de la lactancia materna. Para el "eje bioquímico-metabólico", los hijos de madres con DM2 y los hijos de madres sin diagnóstico de diabetes, presentaron tendencias altas en los valores de insulina en ayuna, insulina 2 horas post-carga de glucosa y Homa, estos altos valores se consideran un factor predictivo independiente para diabetes. Para el "eje fisiológico", se obtuvo que la duración de la lactancia materna, fue mayor en hijos de madres sin diagnóstico de diabetes, seguido por los hijos de DM1, DG y por último los hijos de madres con DMT2. Mientras que los mayores valores para el variable peso al nacer, se ubicaron en el grupo de hijos de madres con DM1, seguidos por los hijos de madres con DG, DM2 y por último el grupo de hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes. El modelo predictivo obtenido a partir del ADM, permitió determinar una ecuación con las variables seleccionadas en conjunto y una gráfica para la comprensión del comportamiento del sistema, así como un modelo multivariado estocástico de clasificación de nuevos casos, asignándolo a alguno de los grupos previamente definidos en el análisis.

PALABRAS CLAVES: Diabetes Gestacional, Diabetes Pregestacional, Insulina, Glicemia.

Applying a multivariate model that describes the participation of some risk factors in the development of insulin resistance in children of mothers with and without a diagnosis of Diabetes Mellitus

Autor:

María Eugenia Zambrano

Tutor:

Dr. Mario Palacios- Facyt-UC

ABSTRACT

Multivariate analysis is one of the statistical models used in health sciences to determine the relevance of various risk factors that can trigger different pathologies. In chronic degenerative diseases, diabetes mellitus (DM) should be considered a public health problem due to its high prevalence worldwide, with insulin resistance, a condition that precedes the development of the diabetic state. Due to the inherent characteristics of the variables involved in insulin resistance, is decided to use a statistical tool that allows the application of a multivariate model that describes the participation of some risk factors in the development of insulin resistance in children of mothers diagnosed with Gestational Diabetes Mellitus and Pregestational Diabetes and in children of mothers with no diagnosis of DM. A database of variables coming from evaluations of the children of mothers diagnosed with Gestational Diabetes Mellitus, Pregestational Diabetes Type 1 and Type 2 belonging to the Research Unit of Diabetes and Pregnancy City Hospital was employed "Dr. Enrique Tejera ". An Analysis of Main Components (ACP) based on the correlation matrix was performed. After selecting important variables, a multiple discriminant analysis (MDA) was applied. The results of the ACP determined a "metabolic biochemical-axis" that includes the variables: Insulin fasting and 2h post-load of glucose, the ratio Glucose and Insulin and Quicki and Homa trials, and a "physiological axis" integrated for Weight Birth and Breastfeeding Duration. For the "biochemical-metabolic axis", the children of mothers with DM2 and the children of mothers without Diabetes diagnosis, had high trends in fasting insulin levels, insulin 2 hours post-load of glucose and Homa, these high values are considered a independent predictive factor for Diabetes. For the "physiological axis", it was found that the Breastfeeding Duration was higher in children of mothers without Diabetes diagnosis, followed by the children of DM1, DG and finally the children of mothers with T2DM. While higher values for variable birth weight, were in the group of children of mothers with DM1, followed by the children of mothers with DG, DM2 and finally the group of children of mothers without a diagnosis of Diabetes. The predictive model obtained from ADM, revealed an equation with the selected set and a graphic for understanding the behavior of the system variables and multivariate stochastic model for classifying new cases, assigning it to one of the groups previously defined in the analysis.

KEYWORDS: Gestational Diabetes, Pregestational Diabetes, Insulin, Glucose.

INTRODUCCIÓN

La Resistencia a la Insulina (RI) está definida como la condición o estado clínico que se caracteriza por la disminución de la capacidad de la insulina de reducir la glucosa plasmática (Salinas, 1999), o una respuesta metabólica alterada, bien sea a la insulina endógena o exógena en los tejidos periféricos con disminución en la captación y utilización de la glucosa (Rosenbloom, 2001), también es considerada como el resultado de una concentración elevada de Insulina plasmática en relación con las concentraciones de la glucosa (Rosenbloom, 2001).

Actualmente existe una epidemia mundial en lo referente a la Diabetes tipo 2 en los niños, en edades cada vez más temprana que tiene sus primeros inicios en la resistencia a la insulina; Como bien es sabido la Diabetes tipo 2 es una patología crónica del adulto que tiene un componente genético y ambiental dentro de las cuales están implicadas las variables antes citadas (Salinas, 1999).

En los últimos 15 años, la aplicación del método científico a las ciencias de la salud y a las ciencias biológicas, ha aumentado considerablemente, lo cual ha llevado aparejado una gran difusión de técnicas estadísticas. Sin embargo, en el entorno natural, son muy pocos los eventos uni o bivariados *per se*, por lo que los trabajos deben más bien ser analizados de forma simultánea, para poder representar su verdadera esencia, considerando un número de variables a la vez, resultando necesario para ello emplear técnicas de análisis multivariado. (Catena, 2003)

Métodos como el análisis de los componentes principales y El factorial permiten explicar la información recogida de un experimento, a través del uso de un número reducido de variables nuevas llamadas factores. Son por tanto técnicas estadísticas que intentan explicar la información recogida en una matriz de datos definida por un número n de individuos, un número K de variables consideradas y el enfoque conlleva a la

consideración de un número W factores. Grandes paquetes estadísticos como SPSS y BMDP proveen las técnicas y rutinas informáticas necesarias para realizar ambos análisis. Actualmente estos dos métodos han experimentado un gran impulso gracias a los computadores personales (Hair, 1999).

La técnica de Los componentes principales, es uno de los métodos multivariados que mayormente se utiliza, esta consiste en considerar la información aportada por un conjunto de K variables, en un conjunto de W componentes o llamados anteriormente factores. Este análisis no tiene una hipótesis previa, pero se supone que el 100% de la variabilidad de las K variables se explican a través de los W factores, cada uno de las cuales en combinación lineal de las variables originales (Hair, 1999).

En muchas ocasiones, pocos factores recogen un porcentaje de variabilidad alto, por lo tanto, se podría explicar la mayor parte de la variabilidad a través de ellos. Los porcentajes de variabilidad que recoge cada factor suele ser muy diferente, de tal forma que unos pocos factores (componentes principales) explican gran parte de la variabilidad total. El objetivo del análisis de componentes principales es a partir de unos pocos factores explicar la variabilidad total observada en una matriz de información (Hair, 1999).

Muchas de las variables utilizadas por numerosos investigadores para determinar la Resistencia a la Insulina (RI) en una población, son el peso al nacer, peso actual, índice de masa corporal, la talla al nacer, talla actual, antecedentes familiares de diabetes en primer grado, sobre todo ser hijos de madre con Diabetes Gestacional (DG), Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) y Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2), antecedentes de lactancia materna, sobre todo en los dos primeros años de la vida y variables bioquímicas como: Glicemia en ayuna, Insulina en ayuna, glicemia e insulina post carga a dos horas, colesterol y triglicéridos, HDL, LDL (Salinas, 1999).

Debido a las características intrínsecas de las variables implicadas en la Resistencia a

la insulina, es adecuado pensar que la aplicación de un modelo multivariado con la capacidad de medir, explicar y predecir el grado de participación de algunos factores de riesgo en la aparición de la Resistencia a la Insulina en los hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus Pregestacional (DMP) y Gestacional (DMG), así como en una serie de niños hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM), podría generar una base importante de decisión al momento de necesitarse una herramienta de clasificación temprana respecto a la potencialidad de pertenecer a uno u otro grupo de pacientes.

JUSTIFICACIÓN

El síndrome de resistencia a la insulina ha pasado a ser hoy en día, uno de los factores etiológicos más importantes tanto de morbilidad, como de mortalidad a nivel mundial, debido a su asociación con obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, arteriosclerosis y el desarrollo de Diabetes Mellitus. Hasta hace poco tiempo la Resistencia a la Insulina era considerada, como una entidad rara en la edad pediátrica, la cual estaba limitada a la práctica de medicina del adulto. En las últimas décadas se ha presenciado un aumento importante de la aparición de Diabetes Mellitus tipo 2 en el niño y adolescente, que ha llegado a niveles epidémicos, lo cual es un reflejo directo del incremento de obesidad en este grupo etario y en consecuencia el desarrollo de resistencia a la insulina. Los niveles elevados de insulina se han vinculado a muchas otras enfermedades, incluidos trastornos neurológicos y conductuales, así como trastornos cognoscitivos e incluso la enfermedad de Alzheimer (Gunczler, 2006; Aragón, 2000).

Se ha demostrado, que la resistencia a las acciones biológicas de la insulina, es una condición común en la mayoría de los pacientes con DMT2, precediendo y contribuyendo no sólo al desarrollo del estado diabético, sino también a la disminución de la tolerancia a la glucosa, pudiendo estar presente en pacientes con tolerancia a la glucosa normal (LaPorte, 1992). Así mismo, la exposición intrauterina a DM está asociada con una alta prevalencia de Diabetes en su descendencia. Es importante destacar que más de la mitad

de las mujeres con Diabetes Mellitus Gestacional desarrollan finalmente Diabetes tipo 2 en los veinte años siguientes (Sullivan, 1982), y que existen cada vez más evidencias de complicaciones de largo alcance en sus hijos, como obesidad, IG en adolescentes y el desarrollo de diabetes en su vida adulta (American Diabetes Association, 2003).

La hiperinsulinemia fetal, debido a la hiperglicemia materna, favorece el excesivo desarrollo somático por una parte y, por la otra la hipoglicemia después de nacer (Modanlou *et al.*, 1982). El medio ambiente intrauterino durante la Diabetes Mellitus provoca en el feto cambios antropométricos como excesivo crecimiento en peso y talla durante la gestación y lo puede continuar durante la niñez y en el adulto joven, desarrollando sobrepeso y obesidad. Esto es demostrado en estudios longitudinales de los hijos de madres diabéticas de los indios Pima (Pettitt *et al.*, 1983; Dabelea & Pettitt, 2001; Landon *et al.*, 1989).

Actualmente, la Diabetes Mellitus presenta una elevada prevalencia a nivel mundial, la cual se estima en 4,2 %, siendo más alta en mujeres; como consecuencia de sus complicaciones provoca invalidez, disminuye la expectativa de vida de la población y un gasto elevado para los servicios de salud y para la familia. (Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, 2003; Pizzolante de Aguilera, 2003).

En 1997, en el Continente Americano la prevalencia de DMT1 en menores de 15 años fue estimada en 88.000 y de estos 35.000 niños, es decir 40% viven en Latinoamérica y el Caribe (King, 1998; Lima *et al.*, 2012); la DMT2 en niños y adolescentes se ha venido incrementando en Estados Unidos y en el resto del Continente Americano, los estudios de base poblacional derivados de los indios Pima, demostraron un incremento estadístico en prevalencia desde 1967 a 1996, para aquellas edades entre 10 a 14 y 15 a 19 años. Entre 1988 y 1996 el Servicio de Salud de Indiana también documentó un 54% de incremento de prevalencia para Diabetes en niños y adolescentes entre 15 y 19 años de edad. American

Diabetes Association (2000) reportó un incremento de la incidencia de DMT2 en niños, alcanzando cifras de hasta un 45%.

El análisis mediante el uso de métodos multivariados analiza simultáneamente medidas múltiples de cada individuo u objeto sometido a la investigación, explicando un fenómeno complejo en función de unas cuantas variables, basándose en sus valores teóricos en conjunto y no como un número de variables u observaciones (Valiente, 2010).

En su afán de ser eficiente y de rápida aplicación, el enfoque de las disciplinas médicas en la evaluación de este problema de salud pública ha establecido hasta el momento su enfoque tradicional, estableciendo intervalos y valores críticos que permitan emitir un juicio acertado y a la vez conservador en función de garantizar la salud de los pacientes. Esto claramente conlleva a una discretización de variables que son continuas en su naturaleza, y como tal presentan comportamientos complejos, no solo por sí mismas sino por su relación multivariante en el enfoque multiparamétrico que realmente tiene, como cualquier fenómeno complejo en el medio natural. Atendiendo a la naturaleza continua de las variables implicadas, se ha considerado que podría ser esclarecedor realizar un análisis de dichas variables, atendiendo a su esencia gradual y mediante la aplicación de análisis que permitan visualizar tendencias en el proceso de desarrollo de la enfermedad.

Por su parte, la salud pública muestra especial interés en identificar precozmente las poblaciones de alto riesgo, inclusive desde etapas tempranas de la niñez, con variables que nos permitan intervención oportuna y eficaz en lo relativo a educación, nutrición, medicamentos y procedimientos (World Health Organization, 2014).

Por lo tanto, debido a la carencia de información sobre la actuación de las variables a nivel de las tendencias numéricas sobre la prevalencia de la Resistencia a la Insulina en hijos de madres diabéticas en nuestra población, se decide realizar esta investigación en

un grupo de muy alto riesgo, mediante la aplicación de un modelo multivariado, el cual se utiliza habitualmente para identificar factores de riesgo para distintas enfermedades; además de permitir la creación de puntajes (*scores*) sobre cada variable, los cuales serían utilizados como predicción clínica, ofreciendo a su vez la interpretación de los mecanismos fisiopatológicos.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL

Aplicación de un modelo multivariado que describa la participación de algunos factores de riesgo en la aparición de la Resistencia a la Insulina en los hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus Pregestacional y Gestacional, así como en una serie de niños hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes Mellitus.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.** Determinar el comportamiento de los factores de riesgo durante el proceso de desarrollo de la Resistencia a la Insulina a través de un modelo multivariado.
- 2.** Determinar la importancia relativa de cada factor de riesgo de la población correlacionándolos con la Resistencia a la Insulina.
- 3.** Relacionar los diferentes factores de riesgo entre sí, en los hijos de madres con y sin diagnóstico de Diabetes Mellitus Pregestacional y Gestacional.
- 4.** Establecer la relación entre la resistencia a la insulina en los hijos de madre con diagnóstico de Diabetes Mellitus y el tipo de Diabetes materna.

ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Actualmente la determinación de la RI es una práctica común en la investigación clínica, sobre todo en niños; motivando a muchos investigadores al estudio de la misma desde la década de los años sesenta. Wellborn *et al.*, (1966) demostró la asociación entre hiperinsulinemia e hipertensión arterial comparados con sujetos sanos, Modanlou *et al.*, (1982) posteriormente asociaron hiperinsulinemia con hipertensión, obesidad e IG, corroborada por Ferrannini *et al.*, (1987).

Numerosos estudios (Knowler *et al.*, 1981; Kein *et al.*, 1996; Dorner, 1976; Karter *et al.*, 1999; Dabelea & Pettitt, 2001), han reportado que los hijos de madres con DMT2 son más propensos a desarrollar RI, IG, DMT2 y obesidad a edades muy tempranas, no así, cuando su ascendente diabético es el padre; los estudios epidemiológicos transversales realizados en Gran Bretaña (Alcolado & Alcolado, 1991) y Francia (Thomas *et al.*, 1994) reportaron que los individuos con DMT2 tuvieron más frecuentemente una madre diabética que un padre diabético. La exposición al medio ambiente diabético intrauterino parece ser un importante factor de riesgo para todas estas condiciones, atribuyéndosele a los efectos de los factores genéticos y ambientales la predominancia de la transmisión materna.

Silverman *et al.*, (1995) reportaron en un estudio de seguimiento a largo plazo, una frecuencia aumentada de IG en hijos de madres diabéticas, midiendo la glucosa plasmática y la insulina en ayunas, y a las 2 horas post-carga de glucosa, a edades tan tempranas como 18 meses, obteniendo una prevalencia significativamente más alta de IG que los grupos controles: 19,3% vs 2,5% asociándose la misma con hiperglicemia materna.

Estudios longitudinales han sugerido que la hiperinsulinemia puede ser considerada un factor de riesgo coronario prediciendo la enfermedad cardiovascular e indicando un

riesgo metabólico, mostrando que dicha población tiene mayor probabilidad de desarrollar DMT2 inclusive en niños.

Rosenbloom *et al.*, (1975) midieron las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas y post-carga con una prueba de tolerancia a la glucosa en niños y adolescentes en un rango de edad entre 22 meses a 18 años y fueron comparados con 93 niños controles sin Diabetes Mellitus, reportándose que en el test de tolerancia glucosada oral, las concentraciones de glucosa específica para la edad fueron siempre más alta que en el grupo control.

El estudio de Freedman *et al.*, (1987) donde se estudiaron 377 niños entre 5 y 17 años de edad, fue el primero en demostrar un aumento en la RI en niños afroamericanos, comparados con niños euro-americanos basados en las mediciones de insulina en ayunas y post carga de glucosa oral, después de la corrección por peso, edad, índice ponderal y etapa de la pubertad; posteriormente, otros estudios (Burke *et al.*, 1986; Gower *et al.*, 1999; Arslanian *et al.*, 1997) utilizando métodos directos demostraron menor sensibilidad a la insulina y mayor respuesta aguda a la misma, en niños afroamericanos y estas diferencias fueron independientes de la grasa corporal, grasa visceral, factores dietéticos y actividad física (Goran, 2001).

Kirn, (2000) en su estudio para investigar DMT2 en poblaciones de alto riesgo en Cincinnati, comprobó que el 30% de los niños y adolescentes con DMT2, eran asintomáticos y se detectaron mediante mediciones de glicemias en ayunas, sugiriendo la probabilidad que estos niños y adolescentes hayan tenido la enfermedad durante algún tiempo, antes de hacer el diagnóstico. Donde el 22% tenía micro albuminuria, el 7% hipercolesterolemia y 18% hipertensión en el momento del diagnóstico (Fagot *et al.*, 1988).

Estudios realizados en Libia, Japón, Bangladesh, Israel, aborígenes de Australia, y nueva Zelanda, indican la aparición de DMT2 en poblaciones pediátricas, con antecedentes de diabetes, trayendo como consecuencia un aumento marcado de trabajos de investigación en esta área proporcionando directrices en el abordaje de estos pacientes (Rosenbloom *et al.*, 1999; Braun *et al.*, 1996; Mc Grath *et al.*, 1999; Josefsberg *et al.*, 1976).

Silverman *et al.*, (1995) en un estudio realizado en Chicago sobre la intolerancia a la glucosa en hijos adolescentes de madres diabéticas (Pregestacional y Gestacional) midieron la glucosa e insulina en ayunas, seguidos por una carga de glucosa oral, y a la 2 horas se tomaron muestras para glucosa e insulina y lo compararon con un grupo control. Los datos obtenidos de 168 niños menores de 5 años, 111 entre 5 y 9 años, y 88 entre 10 y 16 años demostraron que en los hijos de madres diabéticas, el 19.3% presentó intolerancia a la glucosa en contraste con el 2.5% de los sujetos controles. Así mismo se evidenció, que la incidencia de intolerancia a la glucosa fue la misma en los hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Pregestacional y Gestacional.

DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA

Los datos analizados fueron obtenidos a partir de la base de datos de variables derivadas de las evaluaciones provenientes de los hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional, Pregestacional Tipo 1 y Tipo 2 y de madres sin diagnóstico de Diabetes, en edades comprendidas entre 1 y 8 años de edad cronológica, perteneciente a la Unidad de Investigación de Diabetes y Embarazo de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” de Valencia-Edo. Carabobo (Universidad de Carabobo – INSALUD) del Departamento Clínico Integral del Sur, los cuales fueron colectados entre 2004-2005. Los datos de los niños de madres con diagnóstico de Diabetes se tomaron de las historias provenientes de la consulta de la Unidad de Diabetes de la Ciudad

Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” de Valencia-Edo. Carabobo (Universidad de Carabobo – INSALUD).

Las madres Diabéticas y sin diagnóstico de Diabetes fueron seleccionadas de las historias obstétricas completas que se encuentren en los Archivos respectivos de la Unidad de Diabetes y Embarazo y en la consulta prenatal del Departamento de Obstetricia en la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Para la pesquisa de Diabetes Gestacional, se tomaron los establecidos por la ADA, que se basan en una prueba de pesquisaje que se realiza con una carga de 50 gramos de glucosa y se determina la glucemia a la hora, valores inferiores a 140 mg\dl son normales en la gestante (Matsuda *et al.*, 1999).

Las variables utilizadas fueron las siguientes: Duración de la lactancia (meses), Peso al Nacer (Kg), Insulina en Ayunas (U/ml), Insulina a las 2h post carga de glucosa oral (U/ml), resultados del ensayo Quicki, resultados del ensayo Homa, Cociente Glicemia/Insulina, Edad en Años (continuo), Talla al Nacer (cm), Presión Arterial Sistólica (mm Hg), Presión Arterial Diastólica (mm Hg), Talla actual (cm), Peso actual (Kg), Glicemia en Ayunas (mg/dl), Glicemia a las 2h (mg/dl).

Con la finalidad de evaluar la data para caracterizarla en pro de discernir su uso en un modelo de diagnóstico que incluyera las variables clínicamente más apropiadas, se realizó un Análisis de Componentes principales (ACP), basado en la matriz de correlaciones. Durante el desarrollo del análisis se observaron indicadores de la calidad de la data, como la magnitud del determinante de la matriz de correlaciones, el indicador de la adecuación de los Datos al análisis de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO), la prueba de esfericidad de Bartlett y la medida de adecuación muestral por variable (MSA). Estos criterios aplicados al procedimiento permitieron seleccionar las variables más relevantes respecto a su participación en la explicación de la varianza total del sistema, reduciendo además la dimensionalidad del mismo a un espacio dos o máximo 3 dimensional, que pudiera permitir una apropiada comprensión gráfica del sistema multivariado en estudio.

Una vez seleccionadas las variables mediante el uso del ACP, se procedió a aplicar un Análisis Discriminante múltiple (ADM), para verificar el nivel de discernimiento entre pacientes sanos y cada una de las diferentes formas de diabetes. Este análisis determinaría una ecuación característica con las variables seleccionadas en conjunto y una gráfica para la comprensión del comportamiento del sistema. Además generaría un modelo multivariado estocástico que permitiría la clasificación de nuevos casos, asignándolo a alguno de los grupos previamente definidos en el análisis. Todos los análisis multivariados fueron realizados utilizando programas estadísticos computacionales comerciales (Statistica for Windows 6.0, SPSS 12.0).

RESULTADOS

Al analizar las relaciones entre las variables empleadas durante la investigación, observamos coeficientes significativos que oscilaron entre 0,146 (Peso actual (Kg) y Duración de la lactancia (meses) y 0,991 (Homa e Insulina en ayunas), como puede verse en la Tabla A del Anexo 1. El Tipo de Diabetes estuvo correlacionada significativamente con 7 de las 15 variables, pero con coeficientes bajos (-0,178 a 0,413), resultando importantes la presión arterial, el peso y la talla al nacer y el Duración de la lactancia. La duración de la lactancia estuvo relacionada con la presión arterial sistólica y diastólica, la talla y el peso actuales pero en baja magnitud. Por su parte, la Insulina estuvo fuertemente relacionada con los ensayos Quicki y Homa y a su vez ambos se relacionaron con el cociente Glicemia/Insulina. Resulta llamativo que menos del 21% de las relaciones evaluadas en una tabla de 15x15 variables, resultaran al menos significativas a un nivel $\alpha=0,05$. Esto señala que la falta de linealidad caracteriza a un número importante de interacciones entre las variables en estudio.

Para la determinación de la relación entre los factores de riesgo y los diferentes diagnósticos de diabetes a través de un entorno multivariado, se aplicó un ACP a la totalidad de los casos (129 registros), usando igualmente todas las variables medidas en el

estudio, es decir: Duración de la lactancia (meses), Peso al Nacer (Kg), Insulina en Ayunas (U/ml), Insulina a las 2h (U/ml), Quicki, Homa, Cociente Glicemia/Insulina, Edad en Años (continuo), Talla al Nacer (cm), Presión Arterial Sistólica (mm Hg), Presión Arterial Diastólica (mm Hg), Talla actual (cm), Peso actual (Kg), Glicemia en Ayunas (mg/dl), Glicemia a las 2h (mg/dl). Este enfoque inicial mostró que eran necesarios cinco componentes para describir poco más del 77% de la varianza total del sistema, observándose además que 10 variables se relacionaban fuertemente con los primeros tres componentes principales, mientras el tercio restante lo hacía con componentes más lejanos a al tercero.

Esto junto a los otros indicadores de calidad de la data y de la capacidad del procedimiento estadístico para obtener resultados fiables (KMO y 53,33% de los MSA inferiores a 0,6), señaló la necesidad de eliminar variables con información repetida y/o capaces de entorpecer la simplificación del conjunto en estudio. Así se consideraron, en base a su participación en la explicación de la varianza total del sistema, las variables Peso al Nacer (Kg), Insulina en Ayunas (U/ml), Insulina a las 2h post carga de glucosa (U/ml), Cociente Glicemia/Insulina y los resultados de los ensayos bioquímicos Quicki y Homa. También se consideró por criterios teóricos (de acuerdo a autores como Díaz-Gómez, 2000; Eckhart, 2001; American Diabetes Association; 2014; Villalobos *et al.*, 2014) la inclusión de la variable Duración de la lactancia (en meses), debido a su importancia para disminuir el riesgo de desarrollar diabetes.

Además de mejorar la calidad de la data considerada (KMO \approx 0,7 y solo una variable con MSA inferior a 0,6), el ACP desarrollado con las 7 variables seleccionadas logró incluir poco más del 81% de la varianza total del sistema con tres componentes (aproximadamente 68% con solo los dos primeros componentes principales) (Anexo 002, Tablas A y B). Las Variables Insulina en ayunas y a las 2h post carga de glucosa, el cociente entre Glicemia e Insulina y los ensayos Quicki y Homa se asociaron fuertemente al primer componente, con coeficientes de correlación que oscilaron entre 0,724 y 0,916, señalando

que más del 53% de la varianza total del sistema estaba explicado por dichas variables. El resto de los factores de riesgo en estudio se asociaron al segundo y tercer componentes, con correlaciones altas en ambos, involucrándose así en la explicación del 28,12% restante para tres componentes (Anexo 002, Tabla C y Figura 001A). Es importante señalar que la aplicación del ACP incrementó la intensidad de la relación entre las variables seleccionadas, mejorando así la eficiencia del método para explicar la varianza total del sistema (Anexo 2, Tabla D).

En la figura 1 se muestra la dispersión de las variables en función de los dos y tres primeros componentes (A y B respectivamente). Se observa claramente la formación de dos grupos de variables originales en torno a los componentes 1 y 2 (y 3 en la gráfica tridimensional) lo que señala claramente una dimensionalidad separada entre variables bioquímico-metabólico pertenecientes al momento de la evaluación médica (asociados al primer componente) que logran explicar poco más del 53% de la varianza total del sistema, y variables fisiológicas asociadas proporcionalmente al segundo (y tercer) componente pero temporalmente separadas de las anteriores, es decir, relacionadas con el momento del nacimiento del niño. Esto puede observarse en la Fig. 2 y en la Fig. 2A del Anexo 2. Resulta llamativamente clara la importancia de la Duración de la lactancia materna en el modelo resultante del análisis multivariado, al asociarse al segundo componente principal con un coeficiente de correlación alto ($r=0,814$) incluso mayor del que presenta el peso al nacer en este mismo eje.

Los biplots resultantes del ACP se muestran en las Fig.3, 4 y 5. En todas puede verse en primer lugar un alto grado de superposición entre las áreas convexas exteriores mínimas graficadas, principalmente en zonas asociadas al origen. Sin embargo se observaron diferencias claras en las áreas. Los hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes Mellitus Pregestacional y Gestacional, mostraron los mayores valores de variabilidad, con tendencias claras hacia valores altos de Insulina a las 2h post carga, y se agruparon hacia normo peso a bajo peso al nacer, los valores del resto de las variables resultaron

frecuentemente compartidos con los otros 3 grupos de pacientes evaluados. Resultó llamativo que fuera este grupo el que mostrara los valores más altos de Duración de la lactancia (Fig.5). Los hijos de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 ocuparon las cercanías del origen de los componentes, mostrando la menor variabilidad de todos los grupos, mostrando los valores más altos de Quicki y mayores valores que los niños de madres sin diagnóstico de Diabetes Pregestacional o Gestacional para el cociente entre Glicemia e Insulina, con una dispersión bastante atenuada. Los hijos de pacientes con diagnóstico de Diabetes tipo 2 revelaron un comportamiento bastante diferente al resto de los grupos en estudio, concentrándose marcadamente hacia los valores más altos en insulina en ayunas, valores más bajos de duración de lactancia materna y con mayor varianza respecto al peso al nacer, desde los niños con bajo peso al nacer hasta niños con pesos elevados registrados en el estudio (Fig. 5). Finalmente los hijos de madres con Diabetes Gestacional mostraron un comportamiento bastante parecido al de los otros dos grupos de niños hijos de madres Diabéticas, siendo sus valores más altos los otorgados al cociente glicemia/insulina y el segundo valor para el Quicki, colocándose como el segundo grupo más disperso después de los hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes (Fig.4 y 5).

El Análisis Discriminante Múltiple (ADM) aplicado durante el estudio para generar un modelo multivariado que permita clasificar en función de los diferentes tipos de Diabetes Mellitus, se basó en las siete variables seleccionadas a partir del ACP realizado con antelación. Inicialmente el análisis aportó los estadísticos de cada grupo a comparar y del total de los datos (Anexo 3 Tabla A). Se observó que los mayores valores para las variables Duración de la lactancia, Insulina a las 2h post carga de glucosa y el ensayo Homa, así como los menores pesos al nacer se asociaron a hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes, mientras que los hijos de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, presentaron los máximos valores de peso al nacer y del ensayo Quicki. La Insulina en ayunas asoció sus mayores valores a los hijos de pacientes tipo 2, mientras el cociente entre glicemia e insulina lo hizo con los hijos de pacientes con Diabetes Gestacional. A partir de este

análisis se pudo construir la Tabla B del Anexo 3, que señala cualitativamente diferencias en el comportamiento promedio de los factores de riesgo considerados en el estudio.

La Tabla C del Anexo 3 muestra que las variables Insulina en Ayunas (U/ml), Insulina a las 2h post carga de glucosa (U/ml), Quicki, Homa y Cociente Glicemia/Insulina resultaron no significativas para la prueba V de Bartlett para igualdad de medias de los grupos, implicándose que la media de al menos dos de los grupos no pueden ser diferenciadas usando como único criterio los valores de cada una de dichas variables por separado. Solo el peso al nacer y el Duración de la lactancia en meses producen valores promedios de los grupos en estudio capaces de diferenciarlos a todos entre sí. Al mismo tiempo los valores Lambda de Wilks son altos en general y apenas más bajos para las dos últimas variables señaladas, lo cual indica una posible poca separación de los grupos en el espacio del análisis.

La resolución del análisis generó tres Funciones Discriminantes, con las dos primeras capaces de explicar el 96,5% de la variabilidad del modelo (Anexo 3, Tabla D). De acuerdo a la Tabla E del mismo Anexo, solo la primera Función Discriminante resultó significativa, por lo que el uso de la dos primeras Funciones para explicaciones y graficación tiene carácter meramente de complementariedad. Evaluando estructuralmente al modelo, se observó que la Duración de la lactancia y el Peso al nacer fueron las variables con mayor nivel de asociación con la primera función discriminante del modelo, mientras que el resto lo hicieron con la segunda función (Anexo 3, Tabla F). Como puede observarse, en este análisis ocurre de nuevo la constitución de dos bloques de variables, asociadas en forma diferencial a las funciones discriminantes para formar un eje temporalmente formando un “eje fisiológico inicial del individuo” (Función Discriminante 1) y un “eje bioquímico-metabólico actual” con variables fisiológicas bioquímicas pertenecientes al momento de la evaluación más reciente del paciente, es decir, al momento de coleccionar la data del estudio.

La Tabla G (Anexo 3) muestra las ponderaciones estandarizadas de los factores de riesgo considerados en el estudio, una vez que se ha constituido el modelo predictivo a

través de la aplicación del ADM. En la primera Función Discriminante la variable que más aportó en la diferenciación de los grupos comparados fue la prueba Homa con 25,94%, seguida por la Insulina en ayunas (22,81%), el ensayo bioquímico Quicki (17,82%), el Cociente Glicemia/Insulina (9,30%), la Duración del Período de Lactancia y el Peso (8,77 y 8,21% respectivamente) y por último la Insulina a 2h con 7,15% de aporte. En la Función 2 sin embargo, la situación cambia drásticamente para variables como la Insulina en ayunas, que pasa a aportar apenas 1,63% en la separación de los grupos en ese eje, mientras que ese parámetro a las 2h alcanza su máximo aporte con 24,95%. Luego le siguen el Homa, el Quicki, la Duración de la Lactancia y el Peso (con 22,63, 18,77, 15,73 y 11,52% respectivamente), mientras el Cociente bajó su aporte no tan drásticamente (4,76%).

Esto significa que los desplazamientos sobre la abscisa (Función Discriminante 1) implican cambios importantes en los ensayos Bioquímicos y los niveles de Insulina en ayunas, ya que estas tres variables controlan el 66, 58% de la varianza asociada a ese eje. Por su parte, en la ordenada (Función Discriminante 2) las variaciones están asociadas principalmente a un mayor número de variables, como son nuevamente los ensayos bioquímicos, además del Peso al Nacer, el Duración de la lactancia materna y los niveles de Insulina pero 2 h post carga de glucosa, ya que estas cinco variables controlan el 93,61% de la varianza reflejada en el eje.

Una vez establecida la estructura del modelo, el ADM señaló que el 55% de los casos agrupados previamente, fueron clasificados correctamente por parte del análisis, esto es, 55% de eficiencia en la separación de los grupos. En la Tabla H del Anexo 003 puede observarse que más del 64% de los hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes pudieron ser identificados como tales en base a los siete factores de riesgo considerados como predictores, así como también fueron reconocidos como hijos de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 el 80% de los casos analizados y más del 61% de los hijos de pacientes con diagnóstico de tipo 2. Sin embargo, llama la atención como los hijos de pacientes con

Diabetes Gestacional fueron clasificados casi equitativamente en cada uno de los cuatro grupos considerados, con solo poco más de un 25% correctamente clasificado.

En este sentido, es de resaltar que el número de hijos pertenecientes al grupo de madres con Diabetes Gestacional que fue clasificado durante el análisis como hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes, fue bastante menor que los incluidos en las categorías de madres con los tipos 1 y 2 de la enfermedad. Otro aspecto digno de mención es que los hijos de pacientes con Diabetes tipo 1 en ningún caso fueron considerados como hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes, ni del tipo 2, teniendo en cambio un 20% de semejanza con la Diabetes Gestacional. En este mismo sentido, solo el 8,5% de los hijos de madres sin Diabetes fueron considerados del grupo tipo 1, siendo más altos los porcentajes de semejanza con la Diabetes tipo 2 y la Gestacional. Finalmente los hijos de madres Diabéticas tipo 2 solo fueron confundidos con hijos de madres con Diabetes Gestacional en casi un 6%.

La Fig. 6 detalla la dispersión de los grupos por separado de acuerdo a las dos primeras Funciones Discriminantes del ADM. Resulta evidente la mayor dispersión de los casos sin diagnóstico de Diabetes, mientras que los hijos de madres positivas para los tipos de Diabetes muestran una dispersión bastante menor, con eventuales variantes de magnitud variable, mayores en la Diabetes Gestacional. Aunque en el tipo 1 podría estar actuando el tamaño muestral, su patrón de variabilidad tiende a ser ortogonal respecto a la nube de los hijos de pacientes tipo 2.

La Fig. 8 muestra la dispersión conjunta de todos los grupos a la vez y la Tabla I del Anexo 3 muestra las coordenadas del Centroides de cada grupo evaluado. Tomando como referencia el origen de las Funciones Discriminantes, se observa que el Centroides del grupo de los hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes se encuentra hacia la derecha (entre los cuadrantes 1 y 4), mientras los niños de madres con diagnóstico de Diabetes están agrupados en sentido contrario, formando dos bloques visualmente separables.

Dentro de este segundo bloque puede observarse también otra separación, en la que los Centroides de los grupos de hijos de Diabéticas tipo 1 y Gestacionales se encuentran muy cerca en el segundo cuadrante, dejando al Centroide restante solo en el tercero.

Nuevamente se evidencia la relativa ortogonalidad entre la dispersión de la nube de puntos del grupo tipo 1 respecto a la del grupo tipo 2. Resulta evidente también la cercanía de ciertos casos específicos al Centroide del grupo sano, sin embargo son solo dos registros de diabéticos de tipo 2, mientras los hijos de madres con Diabetes Gestacional no solo se acercan tres casos a dicho Centroide, sino que además se dispersan mucho más que los otros dos grupos de madres diabéticas, con algunos pocos casos que se adentran claramente en el primer y cuarto cuadrante.

El ADM como técnica de análisis generadora de un modelo predictivo estimó los coeficientes necesarios para las ecuaciones características de los grupos, con la finalidad de ubicar cada nuevo caso en una de las cuatro categorías en estudio. Los valores de los coeficientes no estandarizados están en la Tabla J del Anexo 3. Con estos valores se deben construir las ecuaciones necesarias para calcular las coordenadas correspondientes, necesarias para ubicar un caso nuevo en la gráfica general y así tomar la decisión respecto a cual grupo pertenece. De acuerdo a los valores tenemos las ecuaciones:

Coordenada en la Función Discriminante 1 (Abscisa)

$$D1 = 0,074(DuracióndeLactancia) - 0,054\left(Cociente\frac{Glicemia}{Insulina}\right) + 0,690(Homa) + 24,803(Quicki) + 0,036(Insulinaa\ 2h) - 0,120(InsulinaAyunas) - 0,001(PesoalNacer) - 6,435$$

Coordenada en la Función Discriminante 2 (Ordenada)

$$D2 = 0,051(DuracióndeLactancia) + 0,011\left(Cociente\frac{Glicemia}{Insulina}\right) + 0,231(Homa) + 10,031(Quicki) - 0,048(Insulinaa\ 2h) + 0,003(InsulinaAyunas) + 0,001(PesoalNacer) - 5,797$$

Las coordenadas así calculadas (valores teóricos de las Funciones Discriminantes Canónicas), permitirían ubicar cualquier caso nuevo en el Diagrama de Dispersión de la

Fig. 8 y decidir así la mayor cercanía a los Centroides de los grupos o incluso a las nubes de puntos que representan a los casos estudiados.

La otra forma de obtener una clasificación de nuevos casos a partir de los resultados del modelo, es la aplicación de las ecuaciones clasificadoras o Funciones Discriminantes de Fisher, que se presentan en la Tabla K del Anexo 3. De acuerdo a este criterio, se construye una ecuación clasificadora para cada grupo en el análisis y para ubicar un nuevo caso, este debe ser evaluado con cada ecuación y la que produzca el valor más alto corresponderá con el grupo en el que debe ser incluido el nuevo caso. Estas Funciones Lineales se usan como criterio complementario, ya que al igual que las Funciones Discriminantes antes calculadas, funcionarán con muy poco error en casos bien definidos por las variables medidas, pero serán menos precisas si el caso es dudoso. De acuerdo a los coeficientes en la Tabla las Funciones de Fisher serán en este caso:

Función Clasificadora para el grupo de niños con madres sin diagnóstico de Diabetes (No)

$$\begin{aligned} Valor(No) = & 0,243(DuracióndeLactancia) - 2,723 \left(Cociente \frac{Glicemia}{Insulina} \right) + 16,870(Homa) + 1031,478(Quicki) \\ & + 0,454(Insulinaa\ 2h) - 1,956(InsulinaAyunas) + 0,006(PesoalNacer) - 196,537 \end{aligned}$$

Función Clasificadora para el grupo de niños con padres diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)

$$\begin{aligned} Valor(DM1) = & 0,182(DuracióndeLactancia) - 2,736 \left(Cociente \frac{Glicemia}{Insulina} \right) + 17,053(Homa) + 1023,879(Quicki) \\ & + 0,381(Insulinaa\ 2h) - 1,973(InsulinaAyunas) + 0,008(PesoalNacer) - 198,069 \end{aligned}$$

Función Clasificadora para el grupo de niños con padres diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

$$\begin{aligned} Valor(DM2) = & 0,130(DuracióndeLactancia) - 2,659 \left(Cociente \frac{Glicemia}{Insulina} \right) + 15,941(Homa) + 996,735(Quicki) \\ & + 0,420(Insulinaa\ 2h) - 1,807(InsulinaAyunas) + 0,007(PesoalNacer) - 186,745 \end{aligned}$$

Función Clasificadora para el grupo de niños con padres diagnosticados con Diabetes Gestacional (DG)

$$\begin{aligned} \text{Valor}(DG) = & 0,171(\text{Duración de Lactancia}) - 2,636\left(\text{Cociente} \frac{\text{Glicemia}}{\text{Insulina}}\right) + 15,905(\text{Homa}) + 1001,089(\text{Quicki}) \\ & + 0,399(\text{Insulina a 2h}) - 1,772(\text{Insulina Ayunas}) + 0,008(\text{Peso al Nacer}) - 189,181 \end{aligned}$$

La última herramienta producida por el análisis aplicado para la aplicación del modelo de diferenciación generado, se observa en la Fig. 7 del Anexo 3. Consiste en un esquema alfanumérico llamado Mapa Territorial, el cual se encuentra organizado numéricamente en función de los resultados obtenidos durante la aplicación del ADM. Una vez calculados las coordenadas y los valores correspondientes con las ecuaciones previamente especificadas, el mapa Territorial serviría como una guía de decisión al momento de clasificar un nuevo caso en base a los resultados obtenidos. En este Mapa los casos clasificados hacia la derecha se considerarían pertenecientes al grupo de hijos con madres sin diagnóstico de Diabetes, mientras que el segundo grupo (Diabetes Mellitus tipo 1) correspondería a los casos que numéricamente se ubicaran hacia la esquina superior izquierda, dejando la parte inferior a los casos clasificados como pertenecientes al tercer grupo analizado (Diabetes Mellitus tipo 2). Se observa además que los nuevos casos que resultaran asignados al grupo de niños con madres diagnosticadas para Diabetes Gestacional, podrían presentar algunos problemas de ubicación, ya que su "Territorio" se observó más difuso como resultado del análisis.

DISCUSION

Al relacionar los diferentes factores de riesgo entre sí en los hijos de madres con y sin diagnóstico de Diabetes, se determinó una correlación importante entre el tipo de Diabetes y las variables presión arterial sistólica y diastólica (Tabla A, Anexo 1). Resultados similares fueron obtenidos en diversos estudios donde la hipertensión arterial presentó una fuerte asociación con la Diabetes Mellitus (Crespo *et al.*, 2002; García *et al.*, 2007; Khader et al., 2014). García *et al.*, (2007) realizaron un estudio acerca de la prevalencia de Diabetes Mellitus y factores de riesgo relacionados, en una población urbana de la Ciudad de Lima, Perú. Los investigadores determinaron entre los factores de riesgo la hipertensión arterial, con un 27,2% de la población presentando esta afección.

Así mismo Crespo *et al.*, (2002) realizaron la revisión de 11 estudios en pacientes diabéticos del nivel primario de salud entre los años 1986- 2000 para conocer la prevalencia de hipertensión arterial, los autores determinaron un total de 1126 pacientes diabéticos con una prevalencia de hipertensión arterial del 53,2 %, sugiriendo que por cada 2 diabéticos, 1 es hipertenso. Los autores determinaron que el 91 % de los diabéticos correspondió al tipo 2.

Por su parte, Khader *et al.*, (2014) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo para caracterizar la prevalencia de hipertensión y las complicaciones asociadas con esta enfermedad en pacientes atendidos en seis clínicas ubicadas en Jordania, pertenecientes a la Organización de las Naciones Unidas. Los autores determinaron un número significativamente mayor de pacientes con hipertensión y Diabetes mellitus (N= 966, 13%) en comparación de aquellos que solo presentaron hipertensión (N= 472, 6%), encontrando estas diferencias tanto en pacientes masculinos (18% Vs. 10) como en femeninos (11% Vs. 5%).

Los niveles elevados de glucosa e insulina, así como la insulino-resistencia, son causas comunes de hipertensión. La insulina puede provocar hipertensión arterial en numerosas formas. Por ejemplo, la hormona puede aumentar la retención de sodio, que aumenta la presión de la sangre en muchas personas (Aragón, 2000). La hipótesis del sodio sobre hipertensión atribuye el aumento de la resistencia vascular periférica a las elevadas concentraciones de sodio intracelular. Basado en las comparaciones culturales cruzadas, se pensaba que esta era la principal causa de afección debido a la ingesta de sodio en la dieta de los individuos sensibles a la sal. Sin embargo, investigaciones transculturales ahora han confirmado que la sal de la dieta cuenta tan solo como un elemento menor de las poblaciones hipertensas, en cambio, han propuesto que un segmento esencial de la hipertensión es causado por el aumento de retención de sodio provocado por la hiperinsulinemia (Aragón, 2000).

La insulina también activa el sistema nervioso simpático del cuerpo, acelerando los latidos cardiacos y elevando la presión arterial. Así mismo, aumenta la secreción de cortisol que constriñe los vasos sanguíneos y está fuertemente relacionada con la enfermedad cardíaca y otras degenerativas. Por otro lado, la hiperinsulinemia activa la liberación en exceso de la renina, que a su vez activa al angiotensinógeno para convertirse en angiotensina, siendo este uno de los mecanismos principales para que este síndrome esté en relación con la hipertensión arterial (Aragón, 2000). Las dificultades para determinar el inicio de la diabetes hacen que los pacientes presenten esta patología) tal vez por algunos años antes de recibir el diagnóstico. Por lo tanto, cuando la diabetes se diagnostica, algunos pacientes ya muestran señales de nefropatía incipiente como microalbuminuria e hipertensión. La nefropatía diabética es la causa más común de nefropatía terminal en los Estados Unidos (65 % de los pacientes con nefropatía diabética tienen DM2 y es la hipertensión un importante factor de riesgo para el desarrollo de esta nefropatía (Crespo *et al.*, 2002).

Por otro lado, la correlación entre la talla y el peso al nacer con el tipo de Diabetes, podría estar relacionado a la macrosomía (elevado peso y talla del recién nacido). Uno de los factores más normales y menos preocupantes para un nacimiento con alto peso es que los padres sean de gran tamaño, y en estos casos es la genética el factor fundamental. Sin embargo, hay otras causas que pueden desencadenar un aumento de peso o talla excesivo en el recién nacido, una de ellas es que la madre aumentase mucho de peso en el embarazo. No obstante, la diabetes materna, tanto si la mujer la presentaba ya antes del embarazo o si se trata de una Diabetes Gestacional, es una de las causas más habituales (Bain *et al.*, 2015).

En este sentido Idel *et al.* (2015), realizaron un estudio de cohorte retrospectivo de factores maternos y fetales involucrados en mujeres diabéticas tipo 1. Los autores determinaron que las principales complicaciones estuvieron asociadas con una mayor

incidencia de preeclampsia y partos prematuros, así como ictericia y macrosomía en los recién nacidos, aumentando las tasas de ingresos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

Sinclair (2007), establece que la macrosomía se encuentra relacionada con la metabolización del azúcar; si la sangre de la madre presenta un alto índice de glucemia, el feto producirá insulina extra, lo que puede provocar un crecimiento excesivo y acumulación de grasas

La fuerte relación entre la insulina con los ensayos Quicki y Homa, y de estos a su vez con el cociente glucemia/insulina, se debe probablemente a que estos ensayos evalúan variables bioquímicas-metabólicas similares para la detección de algún tipo de RI, como lo son: los valores de Insulina (hiperinsulinemia) y glucemia (hiperglicemia, hipoglicemia). Aragón (2000), establece la relación entre glucemia e insulina al explicar que, al ingerir dosis excesivas de carbohidratos muy refinados, estos se digieren rápidamente para convertirse en glucosa provocando una elevación brusca de sus niveles sanguíneos (hiperglucemia). El páncreas responde liberando grandes cantidades de insulina para bajar los niveles de glucosas al introducirla dentro de las células para fabricar energía. Como consecuencia se produce disminución en los niveles sanguíneos de glucosa (hipoglucemia) y la persona siente mucha hambre y un gran deseo de comer algo dulce.

En algunos individuos el páncreas compensa esta situación durante algunos años al segregar un poco más de insulina. Estas personas pueden parecer normoglucémicos, porque mantienen niveles normales de glucosa, sin embargo esta capacidad desaparece con el tiempo, cuando continua la ingesta de grandes cantidades de carbohidratos, el páncreas sigue recibiendo señales de que los niveles de glucosa están muy elevados y continua produciendo cada vez mas insulina (hiperinsulinemia). Entre mayor cantidad de insulina se libera, menos efectiva se vuelve y las células del cuerpo se vuelven más resistentes a la insulina (Aragón, 2000).

El papel de la RI y sus secuelas ha ganado importancia a medida que la obesidad y la diabetes mellitus alcanzan proporciones epidémicas en el mundo desarrollado, y se le considera como un importante factor de riesgo cardiovascular. En este sentido, la prueba de insulina es una medida de resistencia ampliamente utilizada para determinar algún tipo de RI, dado que la hiperinsulinemia tiene *per se*, su rol primario en la patogénesis de la diabetes independientemente de la Resistencia Insulínica (Vanhala, 2001). La medición de la concentración de insulina en ayunas y/o 2 horas después de una carga oral de glucosa se considera la forma más elemental de medir RI y puede ser utilizada en estudios epidemiológicos (Luna *et al.*, 2014).

Sin embargo, varias técnicas con grados variables de complejidad han sido utilizadas para estimar la sensibilidad de la insulina en los tejidos periféricos; el clamp Euglicémico-Hiperinsulinémico es considerado el patrón de oro, sin embargo, su implementación es difícil debido a que su realización implica el uso de equipos complejos, toma de múltiples muestras sanguíneas, una cantidad de tiempo apreciable, así como el monitoreo del paciente, lo cual resulta muy costoso y poco práctico de implementar. Esto ha impulsado al desarrollo de nuevas técnicas más sencillas y prácticas utilizadas en estudios epidemiológicos para muestras poblacionales amplias, como los índices HOMA (homeostatic model assessment) y QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) (García *et al.*, 2015).

El Modelo de Determinación de Homeostasis HOMA, es un modelo basado en datos fisiológicos obtenidos de experimentos y formulaciones matemáticas que describen las relaciones entre la glucosa y la insulina en ayuna. En este modelo el producto de los valores de glucosa e insulina en ayunas se dividen por una constante. A diferencia del modelo de insulina en ayunas, el Homa es capaz de compensar la hiperglucemia en ayunas (Katz, 2000). El Índice Cuantitativo de Comprobación de la Sensibilidad a la Insulina o QUICKI, provee de una estimación sólida y reproducible de la sensibilidad a la insulina, que permite una correlación lineal con el método patrón oro y presenta una variabilidad y

poder de discriminación similar al clamp, su valores se obtienen a través del producto logarítmico de la insulina plasmática en ayunas y la glucosa en ayunas. Su valor es inversamente proporcional a la sensibilidad a la insulina, aumentando a medida que esta disminuye (Katz, 2000).

Los resultados del ACP e indicadores de calidad de la data, permitieron determinar que de los 15 factores incluidos en el estudios, solo las variables; Peso al Nacer (Kg), Insulina en Ayunas (U/ml), Insulina a las 2h post carga de glucosa (U/ml), Cociente Glicemia/Insulina, los ensayos bioquímicos Quicki y Homa, y el Duración de la lactancia materna, explicaron en conjunto más del 81% de la varianza del sistema (Anexo 2, Tablas A y B). Dichas variables establecieron un “eje bioquímico-metabólico” (primer componente) que incluye la Insulina en ayunas y a las 2h post-carga de glucosa, el cociente entre Glicemia e Insulina y los ensayos Quicki y Homa, y un” eje fisiológico” (segundo y tercer componente) integrado por Peso al Nacer y la Duración de la lactancia materna (Fig.1 y 2).

Así mismo, al aplicar el Análisis Discriminante Múltiple para determinar el comportamiento de los factores de riesgo durante el proceso de desarrollo de Resistencia a la Insulina, se obtuvo una tendencia similar a la obtenida en el ACP, donde los factores fueron agrupados en un “eje fisiológico” asociado a la primera Función Discriminante, y un “eje bioquímico-metabólico” asociado a la segunda Función Discriminante (Anexo 3 Tabla A).

Respecto a las variables que conforman el “eje bioquímico-metabólico” en el ACP y su aporte sobre la diferenciación respecto a los distintos tipos de Diabetes, se obtuvo que los hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes presentaron una tendencia hacia los valores altos de Insulina a las 2h post-carga de glucosa (Fig. 3, 4 y 5). A este respecto es importante señalar que, aunque algunos factores como sobrepeso y obesidad materna no fueron tomados en cuenta como variables en el presente estudio, algunas investigaciones señalan que ambos factores se encuentran implicados en la generación de la resistencia a

la insulina en pacientes sin diabetes y por ende, al aumento de la secreción dicha hormona a nivel pancreático.

Gambetta *et al.*, (2014) realizaron un estudio para evaluar la exposición a los Factores de Riesgo Cardiovascular en niños derivados al Servicio Salud Vital de Médica Uruguaya. Los autores determinaron que el 18.4% de niños con sobrepeso, presentaron valores de insulina 2 h post-carga de glucosa mayores a 14,6 mU/mL. Así mismo, Villalobos *et al.*, (2014) reportan valores promedio de insulina dos horas post carga de glucosa oral de $16,3 \pm 11,4$ mU/mL en niños sanos con sobrepeso.

Resultados en el aumento de Insulina a las 2h post-carga de glucosa también fueron obtenidos por Morales *et al.*, (2007) quienes determinaron en pacientes del sexo femenino, un aumento de las concentraciones de insulina dos horas posterior a la carga oral de glucosa con el aumento de la edad, estos autores atribuyen estos resultados a la disminución de la sensibilidad de la insulina en el inicio de la pubertad sin la presencia de alteraciones en la función de las células beta.

Luna *et al.*, (2014) al realizar un estudio sobre los valores de insulina basal, y 2 horas post carga de glucosa oral, en niños y adolescentes sanos de la ciudad de Mérida, Venezuela, determinaron aumentos significativos en los valores de insulina dos horas post-carga de glucosa con el progreso del estadio puberal, siendo esta diferencia mayor en el sexo femenino, obteniendo un valor máximo de insulina 2 horas post-carga de glucosa un nivel de 35 mU/mL. Por otra parte, Villalobos *et al.*, (2011) reportan valores promedio de insulina dos horas post carga de glucosa oral de $16,3 \pm 11,4$ mU/mL en niños sanos con sobrepeso.

La insulina, es la hormona anabólica secretada por las células de los islotes pancreáticos de Langerhans, principal reguladora de los mecanismos de homeostasis en el metabolismo de los glúcidos y de los lípidos. La sensibilidad a la insulina es muy variable

entre los sujetos sanos, y esta variabilidad se expresa con la edad, la raza, grupos étnicos, el peso y la distribución de la grasa corporal; también en los estados fisiológicos como pubertad, gestación, puerperio y senectud (Blomgarden, 2006a).

Generalmente, después de la ingestión alimenticia los niveles de glucosa se elevan propiciando el aumento en los niveles de insulina, y posteriormente estos bajan lentamente. Este aumento inicial se conoce como elevación “postprandial” (después de la comida), el pico normal de esta curva se encuentra entre 140 y 170mg/dl. No obstante, los niveles muy elevados de glucosa e insulina postprandiales son indicadores de diabetes. Las curvas moderadamente elevadas pueden ser indicadoras de resistencia a la insulina. En contraste, un aumento modesto en la curva de glucosa postprandial indica muy buena sensibilidad a la insulina, es decir, que el sistema glucosa/insulina se encuentra equilibrado (Aragón, 2000).

En cuanto a los hijos de pacientes con DMT1 y DG, estos presentaron tendencias altas en los valores de insulina en ayunas. A este respecto Vanhala (2001), señala que una alta concentración de insulina plasmática de ayunas representa un factor predictivo independiente para diabetes, lo cual se podría atribuir a una condición genética o metabólica primaria y no simplemente una consecuencia secundaria de la resistencia insulínica. Los infantes antes mencionados también presentaron altas tendencias en los valores de los resultados del ensayo Quicki y en el cociente Glicemia/ Insulina. Estos resultados se encuentran en concordancia con los obtenidos por diversos estudios (Blomgarden, 2006a; Blomgarden, 2006b; Abbasi *et al.*, 2014), donde los mayores valores se determinaron en pacientes con algún tipo de resistencia a la insulina.

Respecto a los factores que conforman el “eje fisiológico” y su aporte sobre la diferenciación en los distintos tipos de Diabetes en el ACP, se determinó que los hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes presentaron una tendencia entre los pesos medios a bajos al nacer, así como para los valores más altos en la Duración de la lactancia. Mientras

que los hijos de pacientes con diagnóstico de Diabetes tipo 2 se agruparon hacia los valores más bajos de Duración de la lactancia materna y hacia valores del peso al nacer variables, desde peso bajo al nacer hasta peso elevado en el estudio. Por último, los hijos de pacientes con Diabetes Gestacional mostraron un comportamiento parecido al de los dos grupos de hijos de madres con diabetes. Este comportamiento de los factores que conforman el “eje fisiológico” respecto a los hijos de pacientes con o sin algún tipo de diabetes, también fue observado cuando se realizó el ADM (Anexo 3 Tabla A).

Particularmente, los hijos de pacientes con DMT1 estuvieron asociados con los mayores valores de peso al nacer, mientras que los hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes, se encontraron asociados a los menores valores para dicho factor (Anexo 003 Tabla A). Estos resultados coinciden con diversos estudios (Silverman, 1991; Zavaroni, 1994; Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, 2003; Myngheer *et al.*, 2014) donde se ha determinado que algunas variables fisiológicas propias del neonato como el peso y la talla al nacer, son considerables como factor de riesgo de RI.

La macrosomía define como el peso de un recién nacido a término, mayor que el percentil 90 para la edad gestacional, es decir un peso superior a los 4000 g. Se asocia con una mayor frecuencia de partos quirúrgicos, hemorragias después del parto, lesiones de nacimiento durante el parto vaginal e hipoglucemia neonatal (Aranha *et al.*, 2014).

Este peso al nacer es el resultado de la interacción entre madre, placenta y feto durante la vida intrauterina. La macrosomía y la visceromegalia selectiva son las características más frecuentes en hijos de mujeres con Diabetes Pregestacional y Gestacional. La macrosomía se caracteriza por aumento del tejido graso, incremento de la masa muscular y organomegalia, sin incremento del tamaño de la masa cerebral. La hiperglucemia de la gestante al atravesar la placenta produce en el feto estimulación del páncreas produciendo hiperplasia de los islotes de Langerhans e hiperinsulinismo. La glucosa atraviesa la barrera placentaria con facilidad y no así la insulina. La macrosomía es

secundaria a la actividad de la insulina fetal, la cual es la hormona de crecimiento intrauterino de mayor importancia. Esto condicionaría un aumento de síntesis de los triglicéridos en el tejido adiposo, aumentando el tamaño de las células adiposas (Schwartz, 2000).

El prototipo de recién nacido macrosómico asimétrico es el hijo de madre diabética, cuya macrosomía se debe fundamentalmente al efecto anabolizante del hiperinsulinismo fetal secundario a la hiperglucemia materna. La macrosomía asimétrica se asocia con una aceleración del crecimiento en la que, además de un peso elevado, existe un mayor perímetro escapular en relación con el cefálico. La grasa extra se concentra en la parte superior del cuerpo, aumentando el riesgo de traumatismo obstétrico (Sinclair, 2007).

Sin embargo, aunque la macrosomía es característica de hijos de madres diabéticas, se ha determinado que los fetos de estas pacientes también pueden sufrir retraso del crecimiento intrauterino, el cual no es infrecuente en embarazos de mujeres con complicaciones vasculares propias de la Diabetes Pregestacional, que pueden ser responsables de insuficiencia útero placentaria, por lo general secundaria a hipertensión materna. La hiperglucemia materna también se ha relacionado con reducción en la perfusión uteroplacentaria. Alrededor del 5% de los hijos de madre diabética presentan bajo peso para la edad gestacional (Schwartz, 2000; Tinnion *et al.*, 2014; Kajantie *et al.*, 2015). Esto pudiese explicar la distribución variable de los valores del peso al nacer (de menor peso hacia los máximos pesos registrados) observados en los hijos de pacientes con Diabetes tipo 2 durante el ACP.

En cuanto a la variable duración de lactancia materna, se determinó que esta presentó el mayor valor en los hijos de mujeres sin reporte de Diabetes, destacando los menores valores de este factor en los hijos de madres con DMT2, DG y DMT1, respectivamente (Anexo 3 Tabla A).

Es bien conocido que los beneficios de la lactancia materna sobre la salud infantil son amplios, destacándose la participación importante que este tipo de alimentación ha tenido en la disminución de la mortalidad infantil y en algunas enfermedades prevalentes en la infancia (Rodríguez-García, 2008). Se ha determinado que la lactancia materna es la medida más efectiva y menos costosa para evitar desnutrición durante los primeros meses de vida, reduciendo el riesgo de otras condiciones como las alergias, diarreas, infecciones respiratorias, así como la aparición de la Diabetes Mellitus (Eckhart, 2001; Díaz-Gómez, 2000).

Particularmente, la Diabetes Mellitus tipo 1 es una afección crónica autoinmune que se caracteriza por la pérdida selectiva de células beta, productoras de insulina, en los islotes pancreáticos en individuos genéticamente susceptibles. La presentación clínica es precedida por un período asintomático de duración variable, durante el cual aparecen auto-anticuerpos en la circulación periférica como marcadores de la autoinmunidad emergente contra las células beta (American Diabetes Association, 2014). Varios factores exógenos, dietéticos y virales, se han mencionado como inductores de los fenómenos inmunológicos que llevan a la destrucción de células beta y finalmente a la aparición de esta enfermedad. La lactancia materna por menos de 3 meses y la exposición temprana a proteínas complejas dietéticas, como las de la leche entera de vaca, constituyen factores de riesgo para la progresión de la autoinmunidad de la célula beta o la aparición de Diabetes Mellitus tipo 1 (Villalobos *et al.*, 2014).

Sin embargo, la lactancia materna por tiempo prolongado puede proteger contra la Diabetes Mellitus tipo 1 a través de la inmunoglobulina A secretora presente en la leche humana, que le confiere mejor respuesta inmune al niño y un aumento de la proliferación de células beta, en comparación con los alimentados con fórmulas infantiles, también se presume que la protección puede deberse a la exposición tardía a antígenos alimentarios. La leche humana contiene varias citocinas y factores de crecimiento que afectan la

maduración del Tejido Linfoide Intestinal (GALT –por sus siglas en inglés-), lo que facilita el desarrollo de una tolerancia oral normal (Villalobos *et al.*, 2014).

Por otra parte, la Diabetes Mellitus Tipo 2 se desarrolla debido a una respuesta inadecuada de las células beta pancreática y del tejido adiposo frente a un exceso de sustratos energéticos, lo que se traduce en un almacenamiento ectópico de grasa, resistencia a la insulina, concentraciones elevadas de citoquinas inflamatorias y estrés metabólico. Finalmente, conduce a una disminución de la secreción de insulina y apoptosis de la célula beta, lo que conlleva a una incapacidad para compensar la resistencia a la insulina. Aunque el conocimiento sobre el impacto de la leche humana en el desarrollo futuro de DM2 es escaso, hay evidencias que demuestran menor incidencia de esta enfermedad en quienes recibieron lactancia materna exclusiva que en aquellos alimentados con fórmulas artificiales. Además, se ha reportado una asociación protectora entre la duración de la lactancia materna y la incidencia de DM2 en niños (American Diabetes Association, 2014; Rodekamp *et al.*, 2005; Villalobos *et al.*, 2014).

De igual manera, el efecto de la leche de fórmula sobre mamíferos ha sido demostrado por Srinivasan *et al.*, (2003). Estos autores determinaron que al administrar leche de fórmula con alto contenido de carbohidratos, en ratones con desnutrición materna, se origina un estado de hiperinsulinemia relativa que persiste hasta la edad adulta del animal. También se ha reportado en la literatura, que lactantes humanos que reciben fórmula los primeros 3 meses de vida, a diferencia de los que están con lactancia materna exclusiva, presentan un aumento del índice de masa corporal y tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad infantil (Parson, 2003; Dewey, 2006).

Respecto al comportamiento de los factores asociados al “eje bioquímico-metabólico actual” durante el desarrollo del ADM: Insulina a las 2h (U/ml), Cociente Glicemia/Insulina, Quicki, Insulina en Ayunas (U/ml) y Homa, se obtuvo que estos contribuyeron con la explicación del 11,7 % de la varianza (Anexo 3, Tabla D).

Aunque existen diferentes lineamientos para aplicar las pruebas para detección de RI y los diferentes tipos de Diabetes, los establecidos por la Organización Mundial de la Salud y la Asociación de Diabetes Americana son los más aceptados. En este sentido Katz (2000), señala que aunque la prueba de insulina en ayunas suele ser un método económico que no requiere de cálculos matemáticos y que además suele ser poco variable en pacientes normoglucémicos, los resultados deben interpretarse con precaución, debido a que valores iguales de insulinemia basal para un paciente diabético y normoglucémico, no indica una capacidad igual para metabolizar glucosa. Si se toma en cuenta que la sensibilidad a la insulina es la capacidad de esta hormona para reducir la glucosa plasmática, un valor elevado de glucosa en ayunas puede indicar que el efecto de la insulina es menor, pero también que hay una menor cantidad disponible de esta hormona.

Los modelos HOMA y QUICKI, han sido evaluados y validados en diferentes estudios poblacionales, sin embargo la comparación entre estos estudios ha sido limitada debido a que las pruebas de insulina no se encuentran estandarizadas en los distintos laboratorios. El índice HOMA, puede presentar ciertas limitaciones, en individuos con un deterioro de la función de las células beta, o con una marcada hiperglicemia, en los cuales este es menos preciso. Sin embargo se ha resuelto con la aplicación del logaritmo al índice HOMA, o con el cálculo del índice QUICKI (Katz, 2000).

Algunos autores estiman que el QUICKI es superior al HOMA como método para determinar la sensibilidad a la insulina. A este respecto Gunczler (2006), realizó un estudio en un grupo de 171 niños y adolescentes (89 niños de 4 a 10 años de edad y 82 adolescentes de 11 a 18 años de edad) con diferentes grados de obesidad, practicando 4 índices basales de sensibilidad a la insulina, para determinar cuál de ellos se correlacionaba mejor con una resistencia a la insulina reflejados con niveles de insulina en la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Los índices estudiados fueron: el HOMA, el

QUICKI, el FIRI (fasting insulin resistance index) y el FGIR (la relación glucosa/insulina en ayunas). Los resultados de este trabajo mostraron que a pesar de que el HOMA es uno de los índices más utilizados en los adultos, en este grupo de pacientes pediátricos, el índice QUICKI y la relación glucosa /insulina (FGIR), son los que reflejaban con más precisión el estado de resistencia insulínica. No obstante, Foss-Freitas & Foss (2015), efectuaron un estudio donde compararon el HOMA y QUICKI para determinar resistencia a insulina en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2, los autores concluyeron que ambas técnicas presentaron buenas estimaciones de la sensibilidad a la insulina.

Al construir el modelo predictivo a través del ADM, se obtuvo que la estructura del modelo que estuvo conformada por dos Funciones Discriminantes que toman en cuenta los siete factores bioquímicos-metabólicos y fisiológicos (Homa, Insulina en ayunas, el ensayo Quicki, el Cociente Glicemia/Insulina, la Duración del Período de Lactancia, Peso al nacer y la Insulina a 2h) implicados en la determinación de las condiciones diabéticas, explicados en las secciones anteriores.

Así mismo, este modelo predictivo permitió obtener una eficiencia de clasificación *a posteriori* mayor al 50% para los tipos de Diabetes, a partir de los 7 factores de mayor importancia. Evidenciando, que en los grupos conformados por los hijos de pacientes sin diagnóstico de Diabetes, así como los hijos de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2 respectivamente, la eficiencia de clasificación fue mayor al 60% (Tabla H. Anexo 3). Mientras que el grupo conformado por los hijos de pacientes con Diabetes Gestacional fue clasificado con una eficiencia del 25%. Esta distribución puede ser observada en la Fig. 006, donde existe una separación entre los hijos de madres sin diagnóstico de diabetes, hijos de madres con DMT1, y los infantes de pacientes con DMT2. Entre tanto, los descendientes de madres con Diabetes Gestacional se encuentran distribuidos entre los dos últimos grupos mencionados.

Clásicamente se ha definido como Diabetes Gestacional a toda intolerancia a los hidratos de carbono de intensidad variable, de comienzo o primer reconocimiento

durante la gestación. Esta definición se aplica independientemente del tipo de tratamiento utilizado para conseguir el control metabólico y de su persistencia una vez finalizada la gestación. Hoy día se considera la Diabetes Gestacional a toda intolerancia a los hidratos de carbono de intensidad variable que no es diagnosticada como diabetes preexistente durante su primera visita prenatal. Es importante diferenciarla de los casos de mujeres con diabetes previa que se embarazan, en especial por la evaluación y búsqueda de daños preexistentes a órganos blanco desde la primera consulta prenatal, así como el seguimiento posparto (American Diabetes Association, 2011).

Pérez *et al.*, (2012) señala que la patogenia de la diabetes gestacional no está claramente dilucidada y que actualmente se acepta que se trata de un trastorno heterogéneo en el que podemos encontrar frecuentemente una alteración de características similares a la diabetes tipo 2, aunque hasta en el 8% de los casos se detecta la presencia de anticuerpos, antiinsulina, ICA (anticuerpos anti islote pancreático) y anti-GAD, lo que podría indicar el desarrollo de una diabetes tipo 1 en la gestación (Martínez, 1991). Comparado con el embarazo normal, encontramos en la mayoría de casos de diabetes gestacional una disminución de la sensibilidad periférica a la insulina asociada a una incapacidad para incrementar la secreción de insulina como respuesta al aumento de los niveles de glucemia (Martínez, 1991; Bowes *et al.*, 1996; Gonçalves 2014) situación que permanece incluso finalizada la gestación. Este hecho sugiere que, el porcentaje de eficiencia de clasificación obtenido entre el grupo de hijos de madres con Diabetes Gestacional con los otros dos tipos, podría estar asociado con la inexacta caracterización de su patogenía, dado que las variables que describen a un paciente con Diabetes Gestacional pueden presentar alteraciones y/o comportamientos similares a los determinados en los otros tipos de diabetes tomados en cuenta en este estudio.

Finalmente, el ADM generó un modelo predictivo para la identificación de un nuevo caso en los grupos ya conocidos. En este sentido se generaron tres herramientas o procedimientos: El primero de ellos incluye los puntajes (*scores*) provenientes de los coeficientes no estandarizados de las variables dentro de las ecuaciones que determinan

las coordenadas de ubicación en la gráfica general. El segundo procedimiento es a partir de las Funciones Discriminantes de Fisher, que permitirán la inclusión de un nuevo caso en algunos de los grupos, tomando en cuenta el valor más alto obtenido en alguna de las ecuaciones. El último procedimiento se basa en el esquema alfanumérico o Mapa Territorial que sirve de guía al momento de clasificar un nuevo caso en base a los resultados obtenidos.

Estas tres herramientas generadas por el ADM también han sido empleadas como predicción en diversos estudios de importancia médica. Romero *et al.* (2005), emplearon un modelo matemático-estadístico por medio de un análisis discriminante, para diferenciar los trabajadores expuestos y no expuestos a nocturnidad, basándose en la expresión de diversos factores de riesgo relacionados con la úlcera péptica gastroduodenal, obteniendo una función discriminante que presentó una capacidad de pronóstico por encima del 60%. Furzán *et al.*, (2010) aplicó un análisis multivariado discriminante con el objetivo de identificar los factores asociados con un resultado perinatal adverso y evaluar su capacidad de predicción del pronóstico en madres adolescentes, obteniendo un modelo predictivo con una sensibilidad moderada del 65 % y una alta especificidad del 92 %. Faneite (2011), aplicó un análisis multivariado para la predicción del cáncer endometrial en mujeres postmenopáusicas, obteniendo un modelo con una sensibilidad del 90%. Esto permite establecer la eficiencia de los modelos predictivos obtenidos a partir de un ADM en la discriminación de los casos de interés dentro de un contexto clínico.

CONCLUSIONES

1. Al analizar las relaciones entre las variables empleadas durante la investigación, el tipo de Diabetes Pregestacional y Gestacional estuvo correlacionada significativamente con la presión arterial sistólica y diastólica de los niños en estudio, hecho que pudiese ser atribuido a que los niveles elevados de glucosa e insulina, así como la insulino-resistencia, se encuentran comúnmente asociados a hipertensión arterial.
2. Los valores de insulina presentaron correlación con los resultados de los ensayos Homa y Quicki, y estos últimos a su vez con el coeficiente glicemia/insulina. Esta relación pudiera deberse a que en estos ensayos se evalúan variables bioquímicas-metabólicas similares para la detección de RI.
3. Los resultados del ACP e indicadores de calidad de la data, determinaron que de los 15 factores incluidos en el estudio, solo las 7 variables: Peso al Nacer (Kg), Insulina en Ayunas (U/ml), Insulina a las 2h post-carga de glucosa (U/ml), Cociente Glicemia/Insulina, los ensayos bioquímicos Quicki y Homa, y la Duración de la lactancia materna, explicaron en conjunto más del 81% de la varianza del sistema.
4. Durante el desarrollo del ACP se determinó un “eje bioquímico-metabólico” asociado al primer componente que incluye las variables: Insulina en ayunas y a las 2h post carga, el cociente entre Glicemia e Insulina, Quicki y Homa, y un “eje fisiológico” en el segundo y tercer componente integrado por el Peso al Nacer y la duración de lactancia materna.
5. Para el “eje bioquímico-metabólico” en el ACP, los hijos de madres con DM2 y los hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes, presentaron tendencias altas en los valores de insulina en ayuna, insulina 2 horas post carga y Homa, estos altos valores se consideran un factor predictivo independiente para diabetes.

6. Para el “eje fisiológico” en el modelo predictivo, se obtuvo que la duración de la lactancia materna, fue mayor en hijos de madres sin diagnóstico de diabetes, seguido por los hijos de DMT1, DG y por último los hijos de madres con DMT2. Para la variable, peso al nacer, los mayores pesos se ubicaron en el grupo de hijos de madres con DMT1, seguidos por los hijos de madres con DG, DMT2 y por último el grupo de hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes. Siendo el grupo de hijos de madres con diagnóstico de DMT2 el que presentó mayor variabilidad, desde bajo peso al nacer, hasta peso elevado al nacer.

7. El modelo predictivo obtenido a través del ADM estableció que el 55% de los casos agrupados previamente, fueron clasificados correctamente por parte del análisis, esto es, 55% de eficiencia en la separación de los grupos. El modelo agrupó correctamente el 64,4% de los hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes, así como el 80% de los hijos de madres con DMT1, mientras que los hijos de madres con DMT2 fueron clasificados correctamente en un 61,8%, y los hijos de madres con Diabetes Gestacional en un 25,8%.

8. El modelo predictivo obtenido a través del ADM aplicado en el presente estudio proporcionó una descripción importante en el comportamiento de los factores de riesgo asociados a la aparición de la resistencia a la insulina, pudiendo ser empleada como herramienta adicional en los estudios para la valoración de riesgo en la aparición de Resistencia a la insulina en hijos de madres con Diabetes Mellitus Pregestacional y Gestacional

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Diabetes Mellitus: Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglicemia, debida a defectos en la secreción, o en la acción de la insulina o en ambas

Resistencia a la Insulina (RI) es definida como la condición o estado clínico que se caracteriza por la disminución de la capacidad de la insulina de reducir la glucemia plasmática o una respuesta metabólica alterada, bien sea a la insulina endógena o exógena en los tejidos periféricos con disminución en la captación y utilización de la glucemia

Macrosomía Se define cuando el recién nacido presenta un peso mayor a 4.000 g o cuando las mediciones somatométricas están por encima del P90 para la edad gestacional en las curvas de crecimiento intrauterino.

Recién nacido Normo peso: Peso entre 2.500g-4.000g.

Recién Nacido de Bajo peso: Peso menor a 2.500 g.

Recién nacido de Peso elevado: Peso mayor a 4.000 g.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. [Abbasi F.](#), [Okeke Q.](#), [Reaven G.M.](#) (2014). Evaluation of fasting plasma insulin concentration as an estimate of insulin action in nondiabetic individuals: comparison with the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). [Acta Diabetol.](#) 51(2):193-7.
2. Afifi, A., & Azen, S. (1979). *Statistical Analysis: A Computer Oriented Approach* (second ed.). New York: Academic Press.
3. Alcolado J.C & Alcolado R. (1991). Importance of maternal history of non-insulin dependent diabetic patients BR Med J. 302: 1178-1180.
4. American Diabetes Association. (2003). Economic cost of diabetes in the U.S. in 2002. *Diabetes Care.* 26:917-32
5. American Diabetes Association. (2011). Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care.* 34 (Supl. 1) S62-S69.
6. American Diabetes Association. (2014). Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care.* 37(Suppl. 1): S11-S66.
7. American Diabetes Association. (2000). Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Diabetes Care.* 23:381-389.
8. Aragón J. Síndrome Metabólico. (2000). Instituto Mexicano de Estudios de Longevidad. Costa-Amic Editores. México-DF. 198 p.
9. Aranha A., Malabu U., Vangaveti V., Reda E., *et al.* (2014). Macrosomia in non-gestational diabetes pregnancy: glucose tolerance test characteristics and feto-maternal complications in tropical Asia Pacific Australia. *Asian Pac J Trop Biomed.* 4(6): 436-440.
10. Arslanian S., Suprasongsin C., Janos k. & J.E. (1997). Insulin secretion and sensitivity in black versus white prepubertal healthy children. *J. Clin Endocrinol Metab.* 82: 1923-1927.
11. Bain E., Crane M., Tieu J., Han S., Crowther C.A., Middleton P. (2015). Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 12(4):10-18.
12. Blomgarden Z.T. (2006a). Measures of insulin sensitivity. *Clin Lab Med.* 26:611-33.

13. Blomgarden Z.T. (2006b). Third Annual World Congress on the insulin resistance syndrome. mediators, antecedents, and measurement. *Diabetes Care*. 29:1700-06.
14. Bowes S.B, Hennsey T.R., Umpleby A.M., Ben J.J, Jackson N.C., Boroujerdi M.A. (1996). Measurement of glucose metabolism and insulin secretion during normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetologia*. 39:976-983.
15. Braun B., Zimmerman M.B., Kretchmer N., *et al.* (1996). Risk factors for diabetes and cardiovascular disease in young Australian Aborigines: a 5-year follow-up study. *Diabetes Care*.19:472-479.
16. Burke G.L., Webber L.S., Srinivasan S.R., Freedman D.S., Berensos G.S. (1986). Fasting plasma glucose and insulin levels and their relationship to cardiovascular risk factors in children: Bogalusa Heart Study. *Metabolism*. 35: 431-446.
17. Catena, A.R. (2003). Análisis multivariado. Un manual para investigadores. Biblioteca Nueva. Madrid. 224p.
18. Crespo M., Martínez A., Rosales E., Crespo N. (2002).Diabetes mellitus e hipertensión. Estudio en el nivel primario de salud. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 18(5): 12-35.
19. Dabelea D. & Pettitt D.J. (2001). Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. *J. Pediatric Endocrinol Metb*. 14:1085-91.
20. Dewey K.G. Is breastfeeding protective against child obesity? *J Hum Lact*. 2003;19:9-18.
21. Díaz-Gómez N.M., Doménech E. (2000). Avances en lactancia materna. *Can Ped*. 24:39-46.
22. Dorner G. & Mohnike A. (1976). Further evidence for a predominantly maternal transmission of maturity-onset type diabetes. *Endokrinologie*. 68:12-124.
23. Eckhart C.L., Rivera J., Adaid I.S., Martorell R. (2001). Full breast-feeding for at least four months has differential effects on growth before and after six months of age among children in Mexican community. *J Nutr*. 131:2304-9.
24. Faneite P. (2010). Predicción del cáncer endometrial en mujeres postmenopáusicas. Consultado en línea en <http://bitacoramedica.com/prediccion-del-cancer-endometrial-en-mujeres-postmenopausicas-2/>. Fecha de consulta: 04-2015.

25. Fagot A., Knowler W.C., Pettitt J. (1988). Type 2 diabetes in Pima Indian Children: cardiovascular risk factors at diagnosis and 10 years later. *Diabetes*. 47 -55.
26. Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R., Giorico M.A., Oleggini M., Graziadei, Pedrinelli R., Brandi L., Bevilacqua S. A. (1987). [Insulin resistance in essential hypertension](#) *N Engl J Med*. 317:350.
27. Foss-Freitas M.C. & Foss M.C. (2015). Comparison of the homeostasis model assessment and quantitative insulin sensitivity check index with data from forearm metabolic studies for the in vivo assessment of insulin sensitivity. *Braz J Med Biol Res*. 37(5) 663-668.
28. Freedman D.S., Srinivasan S.R., Burke G.L., Shear C.L., Smoak C.G., Harsha D.W., Webber L.S., Berenson G.S. (1987). Relation of body fat distribution to hyperinsulinemia in children and adolescents: The Bogaluda Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 46: 403-410.
29. Freinkel N. (2000). Banting Of pregnancy and progeny. *Diabetes*. 29:1023-1035.
30. Furzán J., Yuburí A., Eizaga S., García-Benavides J. (2010). Embarazo en adolescentes y resultado perinatal adverso: un análisis multivariado de factores predictivos de riesgo. *Gac Méd Caracas*. 118 (2):119-126.
31. García E. (2015). Obesidad y síndrome metabólico en pediatría. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría. Lúa Ediciones. Madrid. 284p.
32. García F., Solis J., Calderón J., Luque E. (2007). Prevalencia de Diabetes Mellitus y factores de riesgo relacionados en una población urbana. *Rev Soc Peru Med Interna*. 20 (3): 132-46.
33. Gonçalves B. (2014). Diabetes gestacional: seguimiento após o parto / Gestational diabetes: follow-up after delivery. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 36(11); 481-483.
34. Goran M.I. (2001). metabolic precursors and effects of obesity in children: a decade of progress, 1990-1999. *Am J Clin Nutr*. 73:158-171.
35. Gunczler P. (2006). Síndrome de resistencia a la insulina en niños y adolescentes. *Gac Méd Caracas*. 114 (2): 12-16.
36. Gower B., Nagy T.R., Goran M.I. (1999). Visceral fat, insulin sensitivity and lipids in prepubertal children. *Diabetes*. 48:1515-1521.
37. Hair, J. A. (1999). *Análisis Multivariante*. Prentice-Hall. 399p.

38. Idel I., McMahon L., Chen B., Liew D., Cullinane F., Levidiotis V., *et al.* (2015). Neonatal outcomes in babies of mother with type 1 diabetes with and without preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 5(1):62-3.
39. Josefsberg Z., Vilunski E., Hanukuglu A., Bialk O., Bialk O., Brown M., Karp M., Laron Z. (1976). Glucose and insulin responses to and oral glucose load in Children and adolescents in Israel. *Isr J Med SCI.* 12:189-194.
40. Kajantie E. & Hovi P. (2015). Is very preterm birth a risk factor for adult cardiometabolic disease? *Semin Fetal Neonatal Med.* 19(2):112–117.
41. Karter A.J., Rowell S.E., Ackerson L.M., Mitchell B.D., Ferrara A., Selby J.V., Newman B. (1999). Excess maternal transmission of type 2 diabetes: The Northern California Kaiser Permanente diabetes registry. *Diabetes Care.* 22: 938-943
42. Katz A., Sridhar N., Kieren M., Alain D., Baron D. (2000). Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for assessing Insulin Sensitivity In Humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85: (7). 2042-2410.
43. Kein B.E., Klein R., Moss S.E., Cruickshank's K.J. (1996). Parental history of diabetes in a population- based study. *Diabetes Care.* 19:927-830.
44. Khader A., Ballout G., Shahin Y., Hababeh M., Farajallah L. *et al.* (2014). Treatment outcomes in a cohort of Palestine refugees with diabetes mellitus followed through use of E-Health over 3 years in Jordan. *Trop Med Int Health.* 19(10):1276-83.
45. King, H., Aubert R., Herman W. (1998). Global Burden of Diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 21(9): 1414-1431.
46. Kirn T.F. (2000). Actively screen for type 2 diabetes in those at risk *Pediatr News.* 34:37.
47. Klein B.E., Klein R., Moss S.E., Cruickshank's K.J. (1996). Parental history of diabetes in a population- based study. *Diabetes Care.* 19:927-830.
48. Knowler W.C., Pettitt D.J., Savage P.J., Bennett P. (1981). Diabetes Incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol.* 113:144-156
49. Landon M.B., Mintz M.C., Gabbe S.G. (1989). Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: Prediction of the large-for-gestational- infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *AM J. Obstet Gynecol.* 160:115.

50. LaPorte R.E. (1992). Childhood diabetes, epidemics, an epidemiology: an approach for controlling diabetes. *AM J Epidemiol.* 135: 803-16.
51. Lima M., Aguirre M., Uzcátegui L. (2012). Manejo de la diabetes gestacional: Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* 10 (2): 12-18.
52. Luna M., Zerpa Y., Briceño Y., Gómez R. *et al.* (2014). Valores de insulina basal y post carga de glucosa oral, homa-ir y quicki, en niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela. Influencia del sexo y estadio puberal (estudio credefar) *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* 12(3): 11-23.
53. McGrath N.M., Parquer G.N., Dawson P. (1999). Early presentation of type2 diabetes mellitus in young New Zealand Maori. *Diabetes Res Clin PRAC.* 43:205-209.
54. Martínez J. (1991). Secreción de insulina en la diabetes gestacional. *Endocrinología.* 38:51-52.
55. Matsuda M., De Fronzo R.A. (1999). Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care.* 22:1462-70.
56. Modanlou H.D., Komatsu G., Dorcjester W., Freeam R.K., Bosu S.K. (1982). Large-for gestational-age neonates: Anthropometric rehasnos for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol.* 60:417.
57. Morales L.U., Raleigh X., Fernández V., Molero-Conejo E. (2007). Distribución de las concentraciones de glucosa e insulina basal, HOMO-IR y HOMA β cell en niños y adolescentes de la ciudad de Maracaibo, Venezuela. *Rev Med Chile.* 135: 205-211.
58. [Myngheer N.](#), [Allegaert K.](#), [Hattersley A.](#), [McDonald T.](#), [Kramer H.](#) (2014). Fetal macrosomia and neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia associated with transplacental transfer of sulfonyleurea in a mother with KCNJ11-related neonatal diabetes. [Diabetes Care.](#) 37 (12):3333-5.
59. Parson T.J., Power C., Manor O. (2003). Infant feeding and obesity through the lifecourse. *Arch Dis Child.* 88:793-794.
60. Pettitt D.J., Baird H.R., Alex K.A. (1983). Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med.* 308:242-5.

61. Pizzolante de Aguilera I. (2003). Consenso Nacional de Diabetes Tipo 2. Diabetes Mellitus: Una Visión Epidemiológica del Problema. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. 13-22.
62. Rodekamp E., Harder T., Kolhoff R., Franke K., Dudenhausen J., Plagemann A. (2005). Long-Term impact of Breast-Feeding on body weight and glucose tolerance in children and diabetic mothers. Diabetes Care. 28: 1457-1462.
63. Rodríguez-García J. & Acosta-Ramírez N. (2008). Factores asociados a la lactancia materna exclusiva en población pobre de áreas urbanas de Colombia. Rev Salud Pública.10:71-84.
64. Rosenbloom A.L., Joe J.R., Young R.S., Winter W.F. (1999). Emerging Epidemic of type 2 Diabetes in youth. Diabetes Care. 1999; 22: 345-354 Introductions.
65. Rosenbloom A.L., Joe J.R., Young R.S., Winter W.F. (2001). Emerging Epidemic of type 2 Diabetes in youth. Diabetes Care. 22: 345-354.
66. Rosenbloom A.L., Wheeler L., Bianchi R., Chin F.T., Tiwary C.M., Grgic A. (1975). Age-adjusted analysis of insulin responses during normal and abnormal glucose tolerance tests in children and adolescents. Diabetes. 24 (9):820-8.
67. Salinas S. & Vásquez C. (1999). Síndrome de resistencia a la insulina. SAM Diabetes. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. 37-45.
68. Schwartz R., Teramo K. (2000). Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn. Seminars in perinatology. 24(2): 120-135.
69. Silverman B., Rizzo T., Green O. (1991). Long-Term. Prospective Evaluation of Offspring of Diabetic Mothers. Diabetes. 40: 121-126.
70. Silverman B.L., Metzger B.E., Cho N.H., Loeb C.A. (1995). Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers Relationship to fetal hiperinsulinism. Diabetes Care. 18:611-617.
71. Sinclair B.A., Rowan J.A., Hainsworth O.T. (2007). Macrosomic infants are not all equal. Aust NZ J Obstet Gynaecol. 47: 101-105.
72. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. (2003). Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes. Consenso Nacional de Diabetes Tipo 2.131-132.

73. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. (2003). Consenso Nacional de Diabetes Tipo 2. Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. 131-132.
74. Srinivasan M., Laychock S.G., Hill D.J., Pastel M.S. (2003). Neonatal nutrition: Metabolic programming of pancreatic islets and obesity. *Exp Biol Med.* 228:15-23.
75. Sullivan J.B. (1982). Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA.* 248:949.
76. Thomas F., Balkau B., Vauzalle- Kervrodam F., Papoz L. (1994). CODIAB- INSERM- ZENECA Study Group: Maternal Effect and familial aggregation im NIDDM: The CODIAB Study. *Diabetes.* 43:63-66.
77. Tinnion R., Gillone J., Cheetham T., Embleton N. (2014). Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: a systematic review. *Arch Dis Child.* 99(4):362–368.
78. Valiente, P. (2010). Análisis estadístico de datos en investigación médica y sociológica. Editorial De Santos. Bogotá. 345p.
79. Vanhala P., Vanhala M., Kumpusalo E., Keinanem S. (2001). The quantitative insulin sensitivity check index QUICKI predicts the onset of type 2 diabetes better than fasting plasma insulin in obese subjects; a 5- year follow- up study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87: (12). 5834-5837.
80. Villalobos J., Velásquez M., Farías A., Mejías A. (2014). Crecimiento, nutrición temprana y riesgo de diabetes y síndrome metabólico. *Arch Venez Puer Ped.* 77 (3): 6-17.
81. Wellborn T.A., Fraser R. (1966). Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet.* 1:1336-1337
82. World Health Organization. (2014). Global status report on non communicable diseases Geneva.
83. Zavaroni I. (1994). Hiperinsulinemia, obesity and syndrome X. *J Int Med Res.* 235:51-6.

ANEXOS

Anexo 1. Análisis de Correlación

Tabla A. Correlación de Pearson

Pearson Correlation	Tipo de Diabetes Mellitus	Sexo del Niño	Edad en Meses	Peso al Nacer (Kg)	Presión arterial Sistólica (mm Hg)	Presión arterial Diastólica (mm Hg)	Talla actual (cm)	Peso actual (cm)	Glicemia a las 2h (mg/dl)	Insulina en Ayunas (U/ml)	Insulina a las 2h (U/ml)	Quicki	Cociente Glicemia/Insulina
Duración de la lactancia (meses)	r p N		,231** ,004 129		-,246** ,003 129	-,229** ,004 129	,202* ,011 129	,146* ,050 129					
Peso al Nacer (Kg)	r p N	,206** ,010 129											,156* ,039 129
Talla al Nacer (cm)	r p N			,632** ,000 128				,147* ,049 128					
Presión arterial Sistólica (mm Hg)	r p N		,227** ,005 129										
Presión arterial Diastólica (mm Hg)	r p N			,155* ,040 129	,776** ,000 129								
Talla actual (cm)	r p N		,906** ,000 129		,252** ,002 129								
Peso actual (cm)	r p N		,818** ,000 129		,336** ,000 129	,179* ,021 129	,889** ,000 129						
Glicemia en Ayunas (mg/dl)	r p N	,167* ,029 129	,164* ,031 129		,226** ,005 129	,188* ,016 129	,165* ,031 129	,196* ,013 129	,345** ,000 129				
Glicemia a las 2h (mg/dl)	r p N				,182* ,020 129	,170* ,027 129							,210** ,008 129
Insulina en Ayunas (U/ml)	r p N									,594** ,000 129			-,558** ,000 129
Insulina a las 2h (U/ml)	r p N	-,179* ,021 129											-,442** ,000 129
Quicki	r p N			,153* ,042 129						-,743** ,000 129	-,560** ,000 129		,875** ,000 129
Homa	r p N									,991** ,000 129	,577** ,000 129	-,739** ,000 129	-,536** ,000 129

*. Correlación significativa a 0,05 (1-cola).

**.. Correlación significativa a 0,01 (1-cola).

Anexo 2. Análisis de Componentes Principales

Tabla A. Varianza total explicada

Componente	Autovalores		
	Total	% de Varianza	% Acumulado
1	3,717	53,105	53,105
2	1,045	14,932	68,037
3	,923	13,184	81,221
4	,695	9,922	91,143
5	,525	7,500	98,643
6	,087	1,238	99,881
7	,008	,119	100,000

Método de extracción: Análisis de Componentes Principales.

Tabla B. KMO y prueba de Bartlett

Indice de adecuación muestral de Kaiser-Meyer-Olkin		,697
Prueba de esfericidad de Bartlett	Chi-Cuadrado Aproximado	869,572**
	grados de libertad	21
	Significación	,000

** : significativo <0,01

Tabla C. Matriz de componentes

Variables	Componente						
	1	2	3	4	5	6	7
Duración de la lactancia (meses)	,098	,814	,560	-,078	-,086	-,003	,000
Peso al Nacer (Kg)	-,225	-,600	,762	-,096	,001	,003	,000
Insulina en Ayunas (U/ml)	,916	-,086	,057	,291	-,242	,057	-,064
Insulina a las 2h (U/ml)	,724	,046	,127	,264	,622	,011	,002
Quicki	-,916	,071	,025	,318	,018	,231	,006
Homa	,907	-,082	,057	,305	-,264	,018	,064
Cociente Glicemia/Insulina	-,795	,037	,071	,575	-,044	-,171	-,006

Coefficientes de correlación

Método de extracción: Análisis de Componentes Principales

Anexo 2. Análisis de Componentes Principales (Continuación)

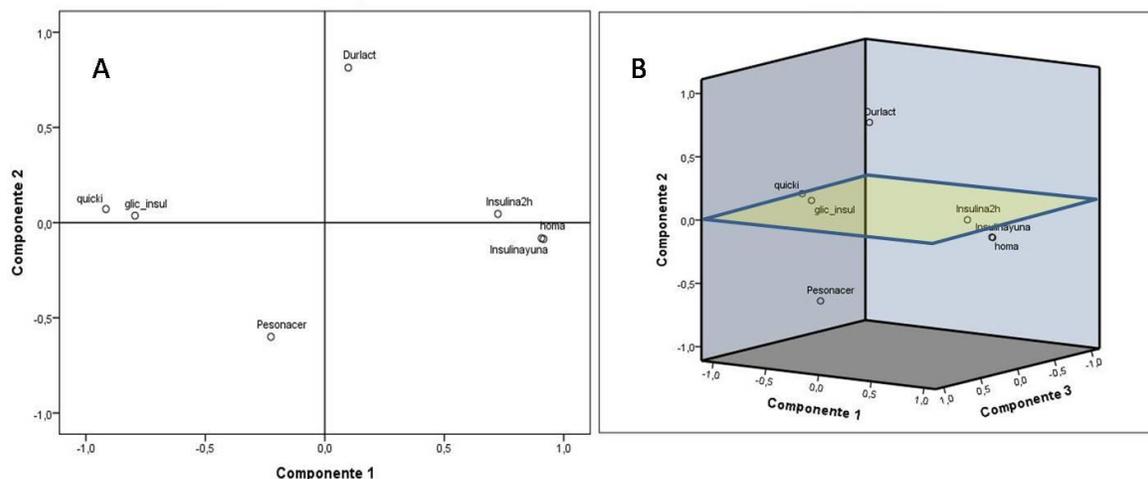


Fig.1. Diagrama de dispersión para las variables originales respecto a los componentes principales obtenidos durante el análisis. A: Enfoque bidimensional. B: Enfoque tridimensional.

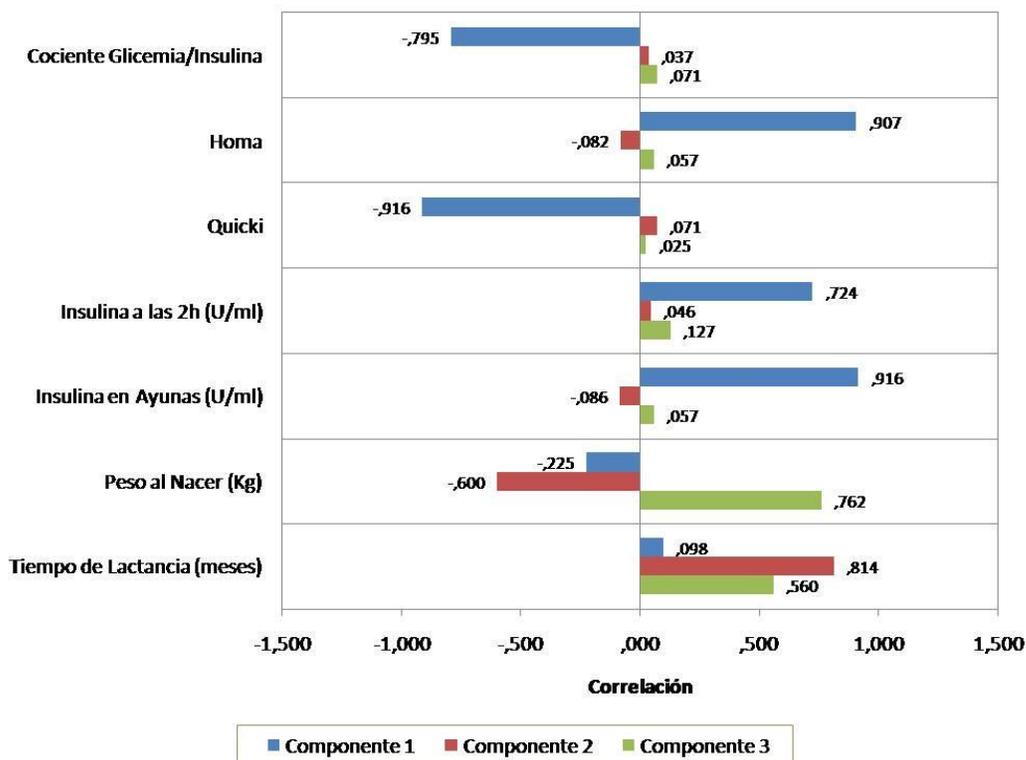


Fig. 2. Asociación de las variables originales a los componentes principales obtenidos durante el análisis (coeficientes de correlación).

Anexo 2. Análisis de Componentes Principales (Continuación)

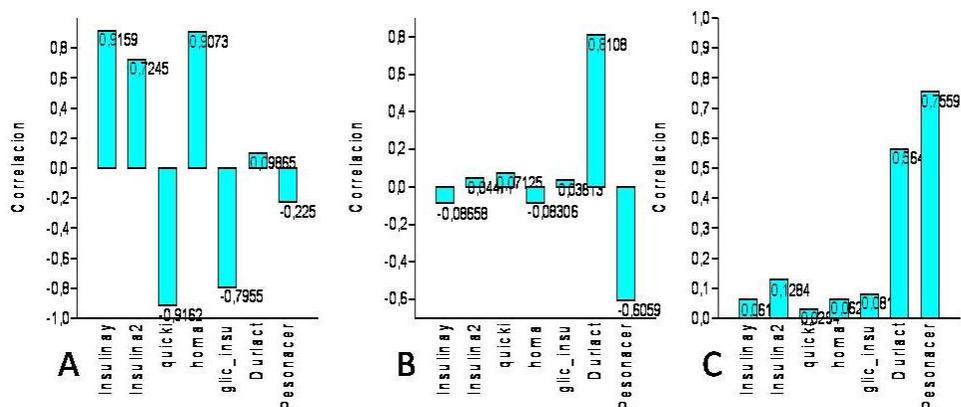


Fig.2A. Asociación de las variables originales a los componentes principales obtenidos durante el análisis. A, B, C: Primer, segundo y tercer componente respectivamente. **Insulinay** e **Insulina2**: Insulina en ayunas y a las 2h de salir de ayunas respectivamente; **glic_insu**: cociente Glicemia/Insulina ; **Durlact**: duración de la lactancia; **Pesonacer**: peso al nacer.

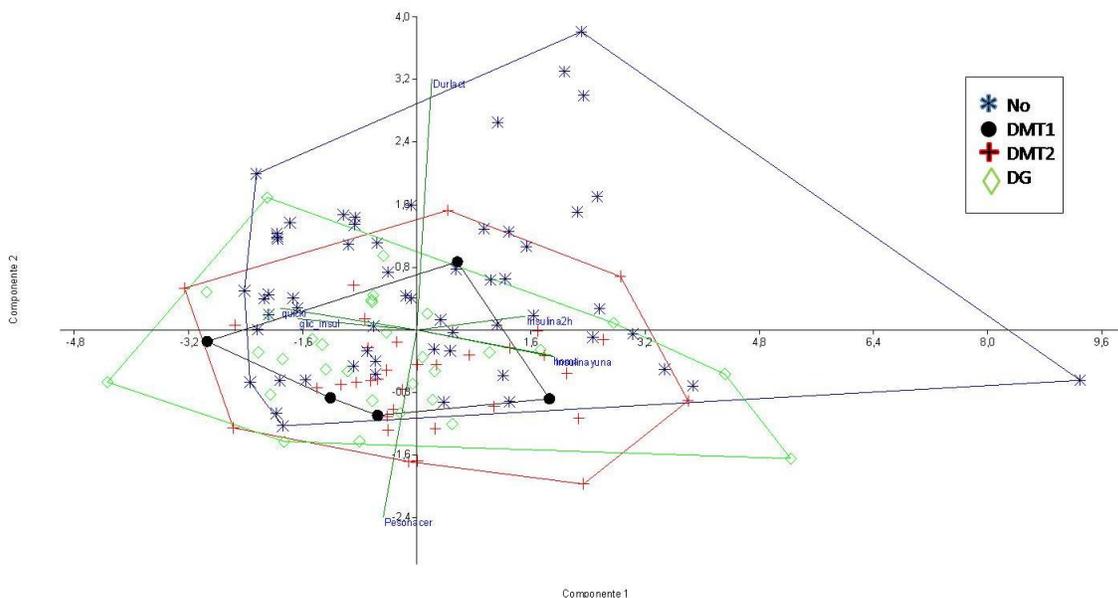


Fig. 3. Biplot incluyendo el 1er y 2do Componentes Principales. **No**: Pacientes sin diagnóstico de Diabetes Mellitus; **DMT1**: Diabetes Mellitus tipo 1; **DMT2**: Diabetes Mellitus tipo 2; **DG**: Diabetes Gestacional.

Anexo 2. Análisis de Componentes Principales (Continuación)

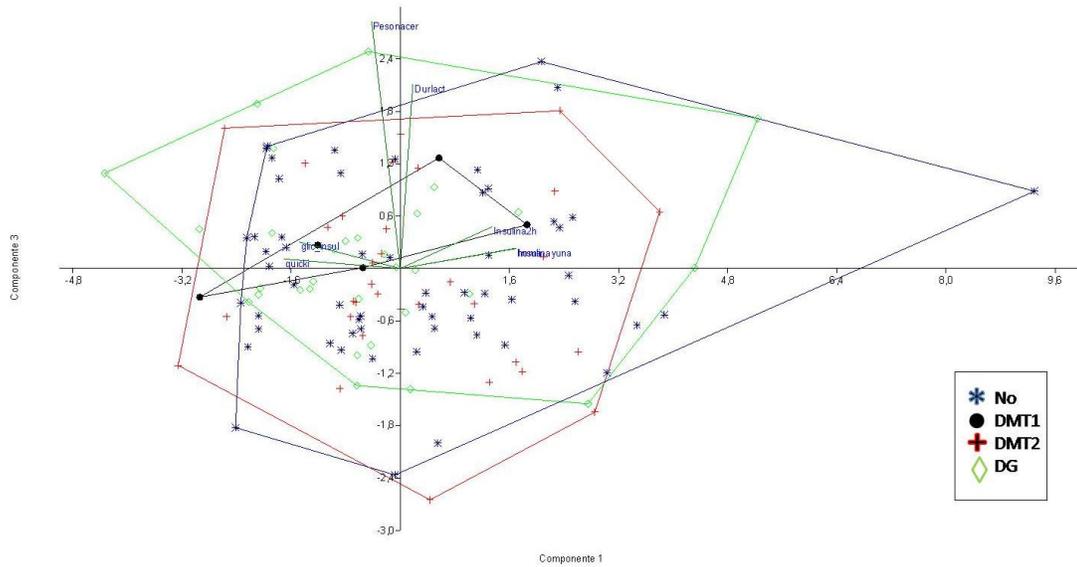


Fig.4. Biplot incluyendo el 1er y 3er Componentes Principales. **No:** Pacientes sin diagnóstico de Diabetes Mellitus; **DMT1:** Diabetes Mellitus tipo 1; **DMT2:** Diabetes Mellitus tipo 2; **DG:** Diabetes Gestacional.

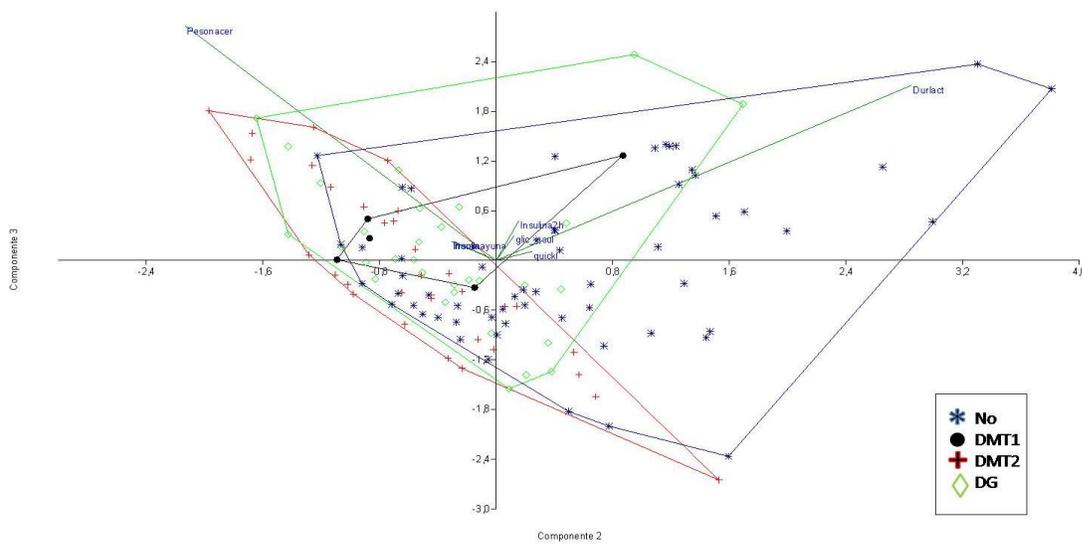


Fig.5. Biplot incluyendo el 2do y 3er Componentes Principales. **No:** Pacientes sin diagnóstico de Diabetes Mellitus; **DMT1:** Diabetes Mellitus tipo 1; **DMT2:** Diabetes Mellitus tipo 2; **DG:** Diabetes Gestacional.

Anexo 2. Análisis de Componentes Principales (Continuación)

Tabla D. Matriz de Correlaciones Reproducidas

		Duración de la lactancia (meses)	Peso al Nacer (Kg)	Insulina en Ayunas (U/ml)	Insulina a las 2h (U/ml)	Quicki	Homa	Cociente Glicemia/Insulina
Correlaciones Reproducidas	Duración de la lactancia (meses)	,673 ^a	-,510	,020	,108	-,032	,022	-,048
	Peso al Nacer (Kg)	-,510	,410 ^a	-,155	-,191	,164	-,155	,157
	Insulina en Ayunas (U/ml)	,020	-,155	,846 ^a	,660	-,845	,838	-,731
	Insulina a las 2h (U/ml)	,108	-,191	,660	,527 ^a	-,661	,653	-,574
	Quicki	-,032	,164	-,845	-,661	,844 ^a	-,837	,731
	Homa	,022	-,155	,838	,653	-,837	,830 ^a	-,724
	Cociente Glicemia/Insulina	-,048	,157	-,731	-,574	,731	-,724	,633 ^a
Residuales ^b	Duración de la lactancia (meses)		,434	,030	-,003	-,013	,031	,000
	Peso al Nacer (Kg)	,434		,016	,072	-,011	,014	-,001
	Insulina en Ayunas (U/ml)	,030	,016		-,066	,103	,153	,173
	Insulina a las 2h (U/ml)	-,003	,072	-,066		,100	-,076	,132
	Quicki	-,013	-,011	,103	,100		,098	,144
	Homa	,031	,014	,153	-,076	,098		,187
	Cociente Glicemia/Insulina	,000	-,001	,173	,132	,144	,187	

Método de Extracción: Análisis de Componentes Principales. En amarillo los incrementos en correlación debidos a la aplicación del método.

a. Comunalidades Reproducidas

b. Residuales calculados entre las correlaciones observadas y las reproducidas. Hay 12 residuales (57,0%) no redundantes con valores absolutos mayores que 0,05.

Anexo 3. Análisis Discriminante Múltiple

Tabla A. Estadísticos de Grupo

Tipo de Diabetes Mellitus	Variable	Promedio	Desviación Estándar	N Valido (listwise)	
				No ponderado	Ponderado
No	Peso al Nacer (Kg)	3140,6610	540,46763	59	59,000
	Insulina en Ayunas (U/ml)	12,7119	16,43929	59	59,000
	Insulina a las 2h (U/ml)	19,6559	16,24320	59	59,000
	Quicki	,3688	,05654	59	59,000
	Homa	2,4802	3,33844	59	59,000
	Cociente Glicemia/Insulina	14,2295	11,00012	59	59,000
	Duración de la lactancia (meses)	12,0169	11,47334	59	59,000
DM 1	Peso al Nacer (Kg)	3765,0000	252,23997	5	5,000
	Insulina en Ayunas (U/ml)	10,4400	8,30139	5	5,000
	Insulina a las 2h (U/ml)	8,9600	9,24192	5	5,000
	Quicki	,3740	,06580	5	5,000
	Homa	2,0920	1,96044	5	5,000
	Cociente Glicemia/Insulina	14,5020	16,33740	5	5,000
	Duración de la lactancia (meses)	7,6000	9,34345	5	5,000
DM 2	Peso al Nacer (Kg)	3513,6765	811,64564	34	34,000
	Insulina en Ayunas (U/ml)	12,8647	10,06897	34	34,000
	Insulina a las 2h (U/ml)	17,2059	11,65322	34	34,000
	Quicki	,3538	,04526	34	34,000
	Homa	2,4500	1,94399	34	34,000
	Cociente Glicemia/Insulina	11,9291	11,66033	34	34,000
	Duración de la lactancia (meses)	4,0000	2,47411	34	34,000
DG	Peso al Nacer (Kg)	3585,4839	581,83525	31	31,000
	Insulina en Ayunas (U/ml)	10,9516	13,33934	31	31,000
	Insulina a las 2h (U/ml)	12,2903	15,51806	31	31,000
	Quicki	,3735	,05212	31	31,000
	Homa	2,0919	2,42455	31	31,000
	Cociente Glicemia/Insulina	17,1913	15,75829	31	31,000
	Duración de la lactancia (meses)	6,7419	6,80180	31	31,000
Total	Peso al Nacer (Kg)	3370,0698	656,19964	129	129,000
	Insulina en Ayunas (U/ml)	12,2411	13,89921	129	129,000
	Insulina a las 2h (U/ml)	16,8256	14,99339	129	129,000
	Quicki	,3662	,05299	129	129,000
	Homa	2,3639	2,74797	129	129,000
	Cociente Glicemia/Insulina	14,3455	12,64688	129	129,000
	Duración de la lactancia (meses)	8,4651	9,30897	129	129,000

No: Hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes Mellitus; **DM1:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1; **DM2:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2; **DG:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Gestacional.

Tabla B. Ordenamiento de los promedios correspondientes por variable

Variable	Orden de magnitud de los valores promedios
Peso al Nacer (Kg)	DM1 > DG ≥ DM2 > No
Insulina en Ayunas (U/ml)	DM2 ≥ No > DG ≥ DM1
Insulina a las 2h (U/ml)	No > DM2 > DG > DM1
Quicki	DM1 ≥ DG > No > DM2
Homa	No ≥ DM2 > DG ≥ DM1
Cociente Glicemia/Insulina	DG > DM1 ≥ No > DM2
Duración de la lactancia (meses)	No > DM1 > DG > DM2

No: Hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes Mellitus; **DM1:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1; **DM2:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2; **DG:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Gestacional.

Anexo 3. Análisis Discriminante Múltiple (continuación)

Tabla C. Prueba de Igualdad para los Promedios de los grupos

Variables	Lambda de Wilks	F	gl1	gl2	Sig.
Peso al Nacer (Kg)	,891	5,113	3	125	,002
Insulina en Ayunas (U/ml)	,996	,159	3	125	,924
Insulina a las 2h (U/ml)	,950	2,170	3	125	,095
Quicki	,979	,899	3	125	,444
Homa	,996	,161	3	125	,923
Cociente Glicemia/Insulina	,978	,937	3	125	,425
Duración de la lactancia (meses)	,863	6,606	3	125	,000

Tabla D. Autovalores de las Funciones Discriminantes

Función	Autovalor	% de Varianza	Acumulado %	Correlación Canónica
1	,405 ^a	84,8	84,8	,537
2	,056 ^a	11,7	96,5	,230
3	,017 ^a	3,5	100,0	,129

a. Primeras 3 funciones discriminantes canónicas usadas en el análisis.

Tabla E. Significación de las Funciones Discriminantes y Lambda de Wilks

Funciones incluidas en el Test	Lambda de Wilks	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Desde la 1 hasta la 3	,663	50,400	21	,000
Desde la 2 hasta la 3	,931	8,705	12	,728
Solo la 3	,983	2,058	5	,841

Tabla F. Matriz estructural

	Function		
	1	2	3
Duración de la lactancia (meses)	,608*	,390	-,002
Peso al Nacer (Kg)	-,527*	,403	,251
Insulina a las 2h (U/ml)	,262	-,660*	-,064
Cociente Glicemia/Insulina	,006	,563*	-,533
Quicki	,090	,561*	-,208
Insulina en Ayunas (U/ml)	,042	-,235*	,040
Homa	,055	-,212*	,085

Correlaciones ponderadas dentro de grupos, entre las variables discriminantes y las funciones canónicas discriminantes estandarizadas

Variables ordenadas por magnitud absoluta de la correlación dentro de la función.

*. Mayor correlación absoluta entre cada variable y alguna función discriminante.

Anexo 3. Análisis Discriminante Múltiple (continuación)

Tabla G. Coeficientes Estandarizados de las Funciones Discriminantes

	Function		
	1	2	3
Peso al Nacer (Kg)	-,606	,327	,317
Insulina en Ayunas (U/ml)	-1,684	,046	-4,160
Insulina a las 2h (U/ml)	,528	-,708	-,081
Quicki	1,316	,532	1,574
Homa	1,915	,642	4,424
Cociente Glicemia/Insulina	-,687	,135	-1,943
Duración de la lactancia (meses)	,647	,446	-,017

Tabla H. Resultados de la Clasificación

		Tipo de Diabetes Mellitus	Agrupamiento Propuesto Después del Análisis				
			No	DM 1	DM 2	DG	Total
Propuesta Previa al Análisis	Cuenta	No	38	5	9	7	59
		DM 1	0	4	0	1	5
		DM 2	6	5	21	2	34
		DG	5	9	9	8	31
	%	No	64,4	8,5	15,3	11,9	100,0
		DM 1	0,0	80,0	0,0	20,0	100,0
		DM 2	17,6	14,7	61,8	5,9	100,0
		DG	16,1	29,0	29,0	25,8	100,0

a. 55,0% de los casos agrupados originalmente fueron correctamente clasificados.

No: Hijos de madres sin diagnóstico positivo de Diabetes Mellitus; **DM1:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1; **DM2:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2; **DG:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Gestacional.

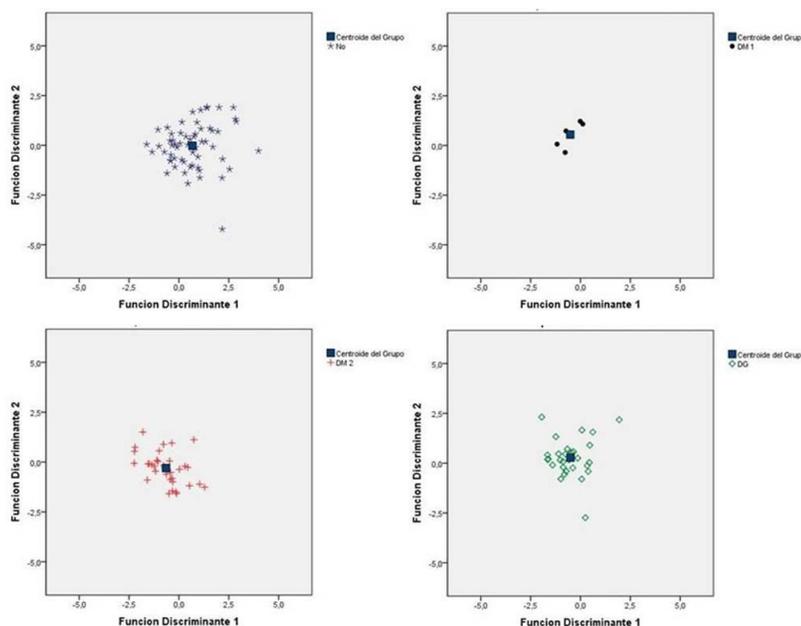


Fig.6. Diagramas de dispersión para cada Grupo evaluado, de acuerdo a las dos primeras funciones discriminantes obtenidas en el Análisis. **No:** Hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes Mellitus; **DM1:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1; **DM2:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2; **DG:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Gestacional.

Anexo 3. Análisis Discriminante Múltiple (continuación)

Tabla I. Coordenadas de los Centroides de Grupos

Tipo de Diabetes Mellitus	Function		
	1	2	3
No	,680	-,021	,003
DM 1	-,513	,549	,552
DM 2	-,647	-,299	,035
DG	-,503	,278	-,133

Funciones Discriminantes Canónicas No Estandarizadas Evaluadas en los Promedios de los Grupos

No: Hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes Mellitus; **DM1:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1; **DM2:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2; **DG:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Gestacional.

Tabla J. Coeficientes Canónicos de las Funciones Discriminantes

	Function		
	1	2	3
Peso al Nacer (Kg)	-,001	,001	,001
Insulina en Ayunas (U/ml)	-,120	,003	-,296
Insulina a las 2h (U/ml)	,036	-,048	-,005
Quicki	24,803	10,031	29,666
Homa	,690	,231	1,594
Cociente Glicemia/Insulina	-,054	,011	-,154
Duración de la lactancia (meses)	,074	,051	-,002
(Constant)	-6,435	-5,797	-10,396

Coefficientes no Estandarizados

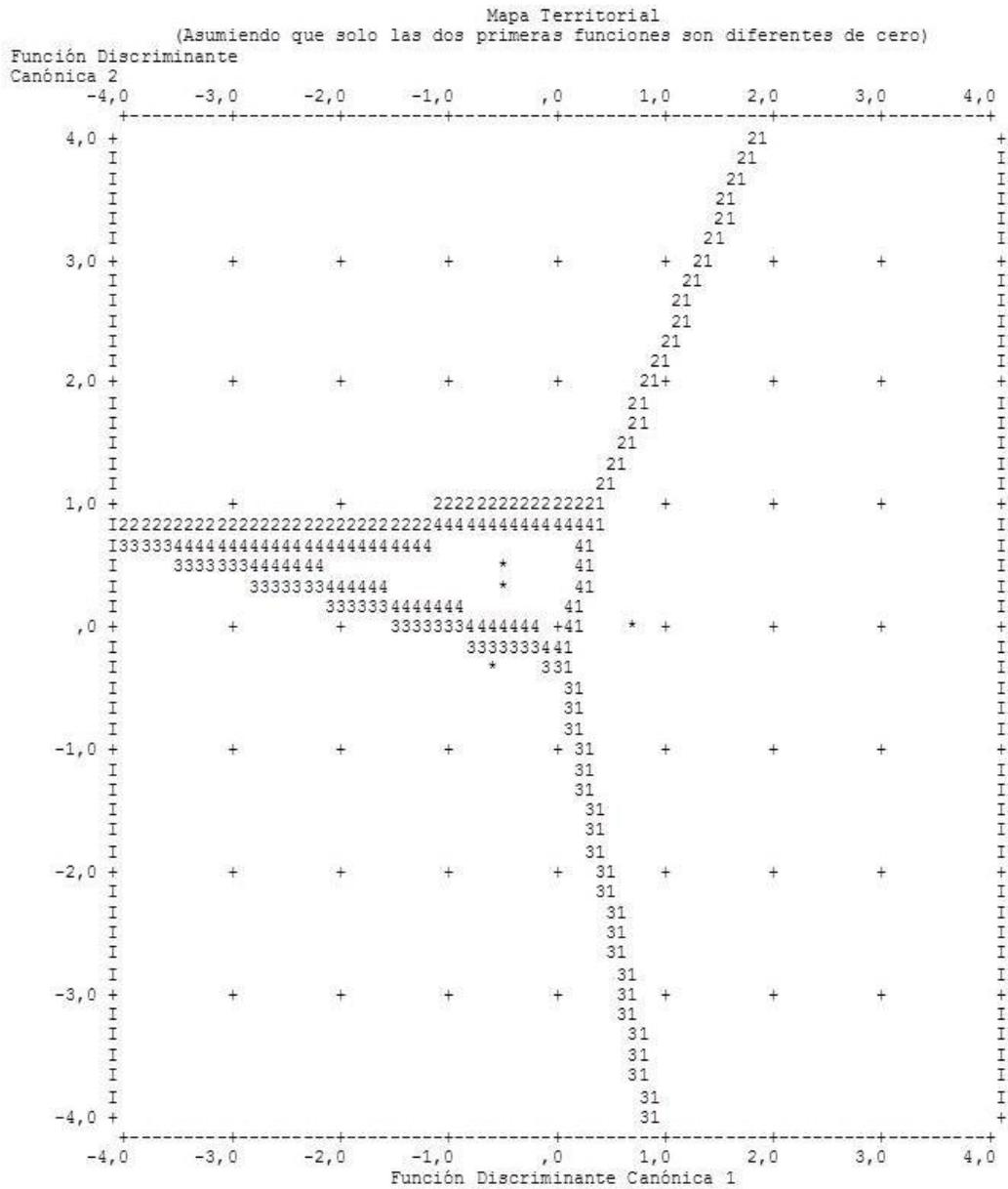
Tabla K. Coeficientes Canónicos de las Funciones Clasificadoras

Variable	Tipo de Diabetes Mellitus			
	No	DM 1	DM 2	DG
Peso al Nacer (Kg)	,006	,008	,007	,008
Insulina en Ayunas (U/ml)	-1,956	-1,973	-1,807	-1,772
Insulina a las 2h (U/ml)	,454	,381	,420	,399
Quicki	1031,478	1023,879	996,735	1001,089
Homa	16,870	17,053	15,941	15,905
Cociente Glicemia/Insulina	-2,723	-2,736	-2,659	-2,635
Duración de la lactancia (meses)	,243	,182	,130	,171
(Constant)	-196,537	-198,069	-186,745	-189,181

Funciones discriminantes lineales de Fisher

No: Hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes Mellitus; **DM1:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1; **DM2:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2; **DG:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Gestacional.

Anexo 3. Análisis Discriminante Múltiple. (Continuación)



Símbolos usados en el mapa territorial

Símbolo	Grupo	Nivel
1	1	No
2	2	DM 1
3	3	DM 2
4	4	DG
*		Centroides de grupos

Fig.7. Mapa territorial para clasificación de nuevos elementos, de acuerdo a las dos primeras funciones discriminantes obtenidas en el Análisis Discriminante Múltiple. **No:** Hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes Mellitus; **DM1:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1; **DM2:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2; **DG:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Gestacional.

Anexo 3. Análisis Discriminante Múltiple. (Continuación)

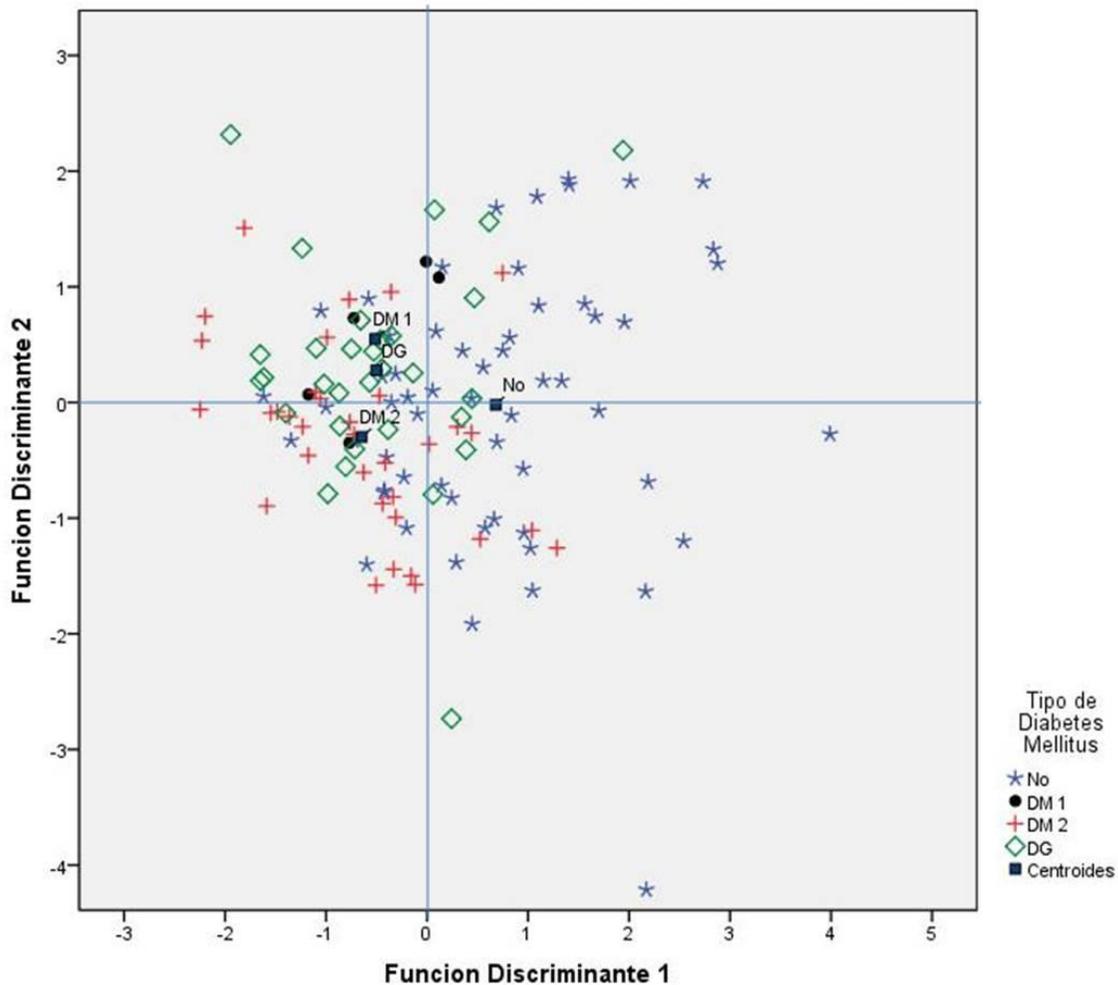


Fig.8. Diagrama de dispersión con las dos primeras Funciones Discriminantes. **No:** Hijos de madres sin diagnóstico de Diabetes Mellitus; **DM1:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1; **DM2:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2; **DG:** Hijos de madres con diagnóstico de Diabetes Gestacional.