



ORIGINAL

## El bajo peso al nacer es un factor de riesgo de diabetes mellitus tipo 1

B. García Cuartero<sup>a,\*</sup>, A. González Vergaz<sup>a</sup>, S. Herranz<sup>a</sup>, M.C. Vázquez<sup>a</sup>, O. Carvajal<sup>a</sup>, P. Carpintero<sup>b</sup> y P. Gutierrez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés Madrid, España

<sup>b</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

Recibido el 4 de diciembre de 2008; aceptado el 24 de febrero de 2009

Disponible en Internet el 14 de mayo de 2009

### PALABRAS CLAVE

Bajo peso al nacer;  
Factor de riesgo;  
Diabetes mellitus  
tipo 1

### Resumen

**Introducción y objetivo:** En los últimos años el aumento de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se ha relacionado con un incremento de la obesidad en la población infantil, entre otros factores. El objetivo del presente trabajo ha sido determinar de forma retrospectiva en la población española, en pacientes diagnosticados de DM1 de la Comunidad Autónoma de Madrid, la posible relación entre el peso del recién nacido, el incremento del índice de la masa corporal (IMC) en los 2 primeros años de vida y el IMC al comienzo de la enfermedad con la edad de presentación de la diabetes.

**Material y método:** Participaron 100 niños diagnosticados de DM1 de ambos sexos (57 niños y 43 niñas), de raza caucásica, con una edad media de 84,45 meses (desviación estándar [DE] de 52,4). Se recogieron las siguientes variables: edad al comienzo de la enfermedad, edad gestacional, peso y talla de recién nacido, a los 2 años de vida y al comienzo de la enfermedad.

**Resultados:** Los niños diagnosticados de DM1 tienen menor peso al nacer  $-0,288$  ( $-0,51$  a  $-0,066$ ) y menor IMC (puntuación de DE) al nacer que la población sana  $-0,5$  ( $-0,77$  a  $-0,23$ ). Además de un incremento mayor del IMC hasta los 2 años (4,58% frente a 2,17%;  $p < 0,001$ ). Los niños con menor IMC al nacer (12,77% frente a 13,06%;  $p < 0,006$ ) comienzan antes con la enfermedad. No se ha encontrado correlación entre el IMC al comienzo y el resto de las variables estudiadas.

**Conclusiones:** El menor IMC al nacer de los pacientes con diabetes mellitus estudiados y el incremento de peso que se produce en los 2 primeros años de vida en esta población podría implicar a algunos factores durante la vida fetal como factor de riesgo de DM1.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bgarciac.hsv@salud.madrid.org (B. García Cuartero).

**KEYWORDS**

Risk factor;  
Low birth weight;  
Type 1 diabetes  
mellitus

**Low birth weight is a risk factor for type 1 diabetes****Abstract**

*Introduction and aim:* Over recent years, the increasing incidence of type 1 diabetes mellitus (T1DM) has been associated with different factors, particularly increased obesity in childhood. The aim of this study was to find out if there was any relationship between birth weight, body mass index (BMI) increase during the first two 3 years of life, and BMI at diabetes onset with age at diagnosis, in a cohort of children diagnosed with T1DM.

*Material and method:* Data from 100 Caucasian children with T1DM of both sexes (57 boys, 43 girls) between 10 months and 16 years of age, mean age 84.45 months (SD; 52.4), were studied. We analysed the following variables: age at diagnosis, gestational age, weight and height at birth, at two years of age and at diabetes diagnosis, expressed as SD scores (SDS).

*Results:* All children were between 38–40 weeks of gestational age. Diabetic patients have lower birth weight ( $-2.88$  ( $-0.51$ )–( $-0.066$ )) and lower BMI at birth compared with healthy children  $-0.5$  ( $-0.77$ )–( $-0.23$ ). Diabetic children have a significant increase in BMI during the first two years of life (4.58 versus 2.17;  $P < 0.001$ ). Children with the lowest BMI at birth (12.77 versus 13.06;  $P < 0.006$ ) are the youngest at onset of the disease. BMI at diagnosis was not related to any of the variables studied. There were no gender differences either.

*Conclusions:* The low BMI at birth and the later increase in the following years of life seem to be related to intrauterine environment as a risk factor for T1DM.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

El aumento de la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en los últimos años, y en particular en la primera infancia, se ha relacionado con diferentes factores, entre éstos el peso al nacer, el incremento de peso y la talla posnatal, y otros factores como la obesidad<sup>1</sup>. Además, en los países desarrollados, esta última se ha convertido en una epidemia, lo que crea dificultades también para diferenciar la DM1 de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>2</sup>.

En este sentido, surge en los últimos años la llamada teoría del acelerador, en la que la resistencia insulínica, consecuencia de la obesidad, da lugar a una disfunción de la célula  $\beta$  pancreática, favorece el proceso autoinmune y, por tanto, da lugar a ambos tipos de diabetes mellitus<sup>3</sup>. La resistencia insulínica implicada en la etiopatogenia de la DM2 también desempeñaría un papel clave en la DM1, pero en esta última la predisposición genética al fenómeno autoinmune, aceleraría la presentación clínica de la enfermedad.

Según esta teoría, los niños con peso elevado al nacer desarrollarían antes la DM1 y además ya serían obesos antes del diagnóstico de la enfermedad<sup>4,5</sup>.

Por otro lado, en los últimos años se ha implicado el bajo peso al nacer como factor en la etiopatogenia de la DM2, surge así el concepto del origen fetal de esta enfermedad («feto ahorrador») y el posterior *catch up* de recuperación. En esta teoría la situación nutricional del feto favorecería la resistencia insulínica<sup>6</sup>.

Todo esto ha llevado a la búsqueda de marcadores que ayuden a definir en una fase precoz, aquellos niños

susceptibles de tener la enfermedad antes del diagnóstico clínico. De ser cierta la teoría del acelerador, en edades tempranas la prevención de la obesidad infantil sería la pieza clave que permitiría poner en marcha medidas preventivas para evitar su desarrollo.

Por esto, el objetivo de este trabajo ha sido, por un lado, comprobar en los niños de la población española diagnosticados de DM1 si en aquéllos con mayor peso al nacer se inicia antes la enfermedad, si hay un incremento del índice de masa corporal (IMC) en los primeros años de vida y si, además, estos niños tienen un mayor IMC posteriormente, y por otro lado, determinar si alguna de estas variables analizadas serviría como factor predictor de la enfermedad.

**Material y métodos**

Se analizaron de forma retrospectiva datos de 100 niños de raza caucásica diagnosticados de DM1 (Anticuerpos anti-decarboxilasa del ácido glutámico, anticuerpos antiinsulina y anticuerpos antitirosina fosfatasa positivos), 57 niños y 43 niñas menores de 16 años que iniciaron la enfermedad en los últimos 10 años, tras consentimiento informado y aprobación del comité ético.

La edad gestacional, el peso y la talla al nacer, a los 2 años y al diagnóstico de la enfermedad, se recogieron de los informes de alta de la maternidad del hospital y de las revisiones del pediatra.

Se calculó el IMC según la fórmula  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Tanto el peso, como la talla y el IMC fueron comparados con los datos estándares publicados de la población española, y se calculó

la desviación de cada sujeto mediante el *z score* (puntuación de desviación estándar)<sup>7</sup>.

## Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como media (desviación estándar [DE]). La distribución de las variables se analizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución normal se analizaron mediante el test de la *t* de Student. Las variables no paramétricas se analizaron mediante los test de Wilcoxon. El análisis de las DE sobre la población general se realizó mediante el estudio del intervalo de confianza (IC) al 95% (se consideró el valor estadísticamente significativo cuando el intervalo no incluía el 0). El estudio de correlación se realizó mediante la *r* de Pearson. Un valor de *p* inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo. El programa utilizado fue SPSS15.0 (Illinois, EE. UU.).

## Resultados

Participaron 100 niños y adolescentes diagnosticados de DM1 de raza caucásica, 57 niños y 47 niñas de edades comprendidas entre 10 meses y 16 años con una edad media al comienzo de la enfermedad de 84,45 meses (DE de 52,4) y edad gestacional entre 38 y 40 semanas. En la *tabla 1* quedan reflejadas todas las variables analizadas expresadas: peso, talla, IMC, IMC (DE) en los 3 puntos de corte: nacimiento, a los 24 meses y al diagnóstico clínico de la enfermedad.

Los niños con DM1 estudiados tienen un menor IMC (IC del 95%) al nacer que la población sana de forma significativa:  $-0,5$  ( $-0,77$ ) ( $-0,23$ ), sin diferencias entre sexos, debido a un menor peso al nacer  $-0,288$  ( $0,51$ ) ( $-0,066$ ), particularmente las niñas. No se han encontrado diferencias en el

IMC a los 24 meses ni al inicio clínico de la enfermedad con la población control.

Hay una correlación entre el peso del recién nacido y el peso a los 24 meses (*p*<sub>24m</sub>) ( $r = 0,305$ ;  $p < 0,01$ ), sin diferencias entre sexos.

El IMC al comienzo de la enfermedad se correlaciona con el peso y el IMC a los 24 meses ( $r = 0,206$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,305$ ,  $p < 0,01$ , respectivamente).

Para saber si el peso adelanta el inicio clínico de la enfermedad se analizaron las variables teniendo en cuenta el IMC en cada uno de los 3 cortes (nacimiento, 24 meses y al inicio clínico de la enfermedad [*tabla 2*]), se encontró que los niños con menor IMC al nacer tienen un mayor incremento de éste durante los 2 primeros años de vida: 4,58% (2,33) frente a 2,17% (2,03) ( $p < 0,001$ ) y hasta el comienzo de la enfermedad: 3,89% frente a 2,24% (3,10) ( $p < 0,005$ ).

Aquellos niños con un IMC menor a los 24 meses también tienen un mayor incremento del IMC hasta el diagnóstico de 2,32% (2,85) frente a 3,83% (2,95) ( $p < 0,01$ ).

Si se analiza la muestra según la mediana de la edad del diagnóstico (85 meses) (*tabla 2*) para ver si hay diferencias entre las diferentes variables, se encuentra que los niños que iniciaron la enfermedad con menos de 85 meses de edad, tienen menor IMC al nacer: 12,7% (1,42) ( $p < 0,006$ ) y presentan un incremento mayor de este IMC hasta los 2 años: 3,83% (2,4) ( $p < 0,049$ ).

## Discusión

Las causas implicadas en el aumento de la incidencia de la DM1 en los últimos años aún no se han aclarado. Tampoco está claro si este aumento es real o se debe a un adelanto en la edad de inicio de la enfermedad, ya que en algunas poblaciones, este incremento no se ha producido en el grupo de los jóvenes<sup>8</sup>. En España, en el registro epidemiológico de

**Tabla 1** Descripción de las variables analizadas expresadas en media, desviación estándar e intervalo de confianza del 95%<sup>a</sup>

	n	Mujeres media (DE)	n	Varones media (DE)	n	Global media (DE)
<b>Diagnóstico</b>						
Peso (kg)	43	25,16 (12,32)	57	25,84 (12,68)	100	25,55 (12,63)
Talla (cm)	43	115,64 (33,57)	57	122,12 (27,36)	100	119,33 (30,20)
IMC (%)	43	16,33 (3,03)	57	16,17 (2,48)	100	16,24 (2,72)
IMC <sup>a</sup>	43	$-0,32$ ( $[-0,66]$ – $[0,025]$ ) <sup>a</sup>	57	$-2,78$ ( $[-5,8]$ – $[0,038]$ ) <sup>a</sup>	100	$-1,74$ ( $[-3,48]$ – $[0,038]$ ) <sup>a</sup>
<b>Recién nacido</b>						
Peso (kg)	43	3,17 (0,43)	57	3,31 (0,5)	100	3,25 (0,47)
Talla (cm)	43	49,30 (1,43)	57	50,18 (2,32)	100	49,80 (2,03)
IMC (%)	43	13,05 (1,54)	57	13,26 (1,51)	100	13,17 (1,52)
IMC <sup>a</sup>	43	$-0,53$ ( $[-0,94]$ – $[-0,11]$ ) <sup>b</sup>	57	$-0,48$ ( $[-0,86]$ – $[-0,11]$ ) <sup>b</sup>	100	$-0,5$ ( $[-0,77]$ – $[-0,23]$ ) <sup>b</sup>
<b>24 meses</b>						
Peso (kg)	43	12,27 (1,67)	57	13,46 (1,96)	100	12,95 (1,92)
Talla (cm)	43	87,16 (4,6)	57	89,71 (4,89)	100	88,62 (4,94)
IMC (%)	43	16,20 (1,4)	57	16,81 (2,22)	100	16,55 (1,93)
IMC <sup>a</sup>	43	$-0,15$ ( $[-0,49]$ – $[0,18]$ ) <sup>a</sup>	57	$-0,24$ ( $[-0,14]$ – $[0,15]$ ) <sup>a</sup>	100	$-0,20$ ( $[0,47]$ – $[0,059]$ ) <sup>a</sup>

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; n: número.

<sup>a</sup>IC del 95%: media  $\pm$  1,96.

<sup>b</sup>Significativo.

**Tabla 2** Resultados de los diferentes parámetros en relación a la mediana del índice de la masa corporal al nacimiento,, a los 24 meses de edad y a la mediana de la edad al diagnóstico

	IMCRN (mediana)	n	Media (IC del 95%)	p
Δ IMC desde el nacimiento hasta 2 años	<	50	4,58 (2,23)	<0,001
	>	50	2,17 (2,03)	
Δ IMC hasta el inicio de la enfermedad	<	50	3,89 (3,10)	<0,005
	>	50	2,24 (2,03)	
IMC (%) hasta el inicio de la enfermedad	IMC a los 24 meses (mediana)			
	<	51	15,37 (2,63)	<0,001
Δ IMC hasta el inicio de la enfermedad	>	49	17,14 (2,54)	<0,01
	<	51	2,32 (2,85)	
IMCRN (%)	Edad al diagnóstico (mediana)			
	<85 meses	52	12,77 (1,42)	<0,006
DSIMCRN	>85 meses	48	13,60 (1,52)	<0,013
	<85 meses	52	-0,83 (1,33)	
Δ IMC hasta 2 años	>85 meses	48	-0,15 (1,35)	<0,049
	<85 meses	52	3,83 (2,40)	
	>85 meses	48	2,87 (2,41)	

IC: intervalo de confianza; IMCRN: índice de la masa corporal al nacimiento; DSIMCRN: desviación estandar del IMC (z score); n: número. IC del 95%: media  $\pm$  1,96.

DM1 del año 1997 al año 2005, no se observa de forma global un aumento de la incidencia de la enfermedad ni de forma específica en el grupo de niños de menor edad<sup>9</sup>.

Tampoco hay diferencia respecto al sexo, aunque en las niñas, el pico de incidencia se adelanta (de 5 a 9 años) respecto a los niños (de 10 a 14 años) y se relaciona en general con el inicio más precoz de la pubertad<sup>9</sup>. Sin embargo, sí se ha producido un aumento de la obesidad en esta población al igual que en otros países industrializados<sup>10</sup>.

Los niños de este estudio tienen al nacer un IMC menor que la población sana, dato que no se correlaciona con los resultados de Wilkins et al, que implican el peso elevado al nacer, como una de las piezas clave en la teoría del acelerador para el desarrollo de la DM1<sup>11-13</sup>. Sin embargo, sí se encuentra un incremento del IMC en los 2 primeros años de vida ( $p < 0,001$ ) como estos autores refieren, aunque este parámetro se mantiene igual al de la población sana tanto a los 2 años como al diagnóstico de la enfermedad. Algunos autores como Kibirige et al apoyan los resultados de Wilkin et al, pero no encuentran que todos los niños con diabetes tengan un peso elevado al nacer, lo que coincide con los resultados de este estudio<sup>14</sup>.

Estos datos obtenidos podrían apuntar a factores en la vida fetal y en particular a diferentes genes o factores ambientales que puedan favorecer durante esta etapa la resistencia insulínica o la autoinmunidad, aunque esto último no parece claro<sup>5,6,8,15</sup>.

Por otro lado, no se encuentra relación entre el IMC al diagnóstico y la edad en que ésta se produce, como estos autores apoyan. Dabelea et al explican esta relación de forma que el mayor IMC en los años previos al comienzo de la enfermedad en los pacientes estudiados aumentaría las demandas metabólicas, algo que el páncreas de estos pacientes no sería capaz de compensar, lo que desencadenaría la enfermedad. Sin embargo, sí encuentran que el bajo peso al nacer también favorece el comienzo temprano de la enfermedad, pero sólo en niños con menos de 2,5 kg<sup>16</sup>.

Por otro lado, no se encontró un aumento del IMC de los pacientes al diagnóstico al igual que otros autores, sino como es lógico, una disminución debido a un aumento del catabolismo en los meses previos. Esto se debe a que probablemente otros autores consideran IMC del comienzo al obtenido semanas más tarde que éste<sup>4,11,17</sup>.

Por tanto, no se considera esta variable relevante cuando se habla de buscar marcadores para un diagnóstico precoz.

El aumento progresivo del IMC desde el nacimiento en estos pacientes indica un *catch up* de recuperación, aunque este parámetro se mantiene siempre dentro del rango de normalidad hasta el diagnóstico<sup>6,18</sup>.

Por tanto, no parece que el sobrepeso o la obesidad estén implicados en la etiopatogenia de la DM1 de estos pacientes, sino más bien que se trata de 2 patologías cuya incidencia aumenta de forma paralela, como ha ocurrido también con otras enfermedades en las que la autoinmunidad está implicada.

En conclusión, los niños estudiados de esta población española no tienen un mayor IMC al nacer ni al comienzo de la enfermedad comparados con la población sana. Aquellos que inician la enfermedad con menor edad tienen un menor peso al nacimiento y presentan posteriormente un incremento de peso, sobre todo en los 2 primeros años de vida y hasta el diagnóstico.

Los resultados, aunque el tamaño muestral no es amplio, junto con los datos epidemiológicos de incidencia de la enfermedad aportados en la Comunidad Autónoma de Madrid, no apoyan la teoría del acelerador y más bien se aproximan a la teoría del feto ahorrador y el *catch up* posnatal que estos pacientes tienen, y que se ha implicado ya en otras enfermedades<sup>5,15,18</sup>. Queda por definir si este hecho se debe claramente a una situación de resistencia insulínica o si son otros los factores implicados.

Tras analizar los diferentes estudios hasta ahora publicados, los resultados son controvertidos, y dada su relevancia

sería conveniente plantearse estudios a gran escala para confirmarlos, y de ser así, poder tomar las medidas preventivas adecuadas, sobre todo en los primeros años de vida, y en particular en aquellos niños con bajo peso al nacer.

## Agradecimientos

A Novo Nordisk por su apoyo técnico.

## Bibliografía

1. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: Weight gain as the missing link between type I and type II diabetes. *Diabetología*. 2001;44:914–22.
2. Libman I, Arslanian S. Type 2 diabetes in childhood. The American perspective. *Horm Res*. 2003;59:69–76.
3. Bjork E, Kampe O, Karlsson FA, Pipeleers DG, Anderson A, Hellerstrom C, et al. Glucose regulation of the autoantigen GAD 65 in human pancreatic islets. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:1574–6.
4. Betts P, Mulligan J, Ward P, Smith B, Wilkin T. Increasing body weight predicts the earlier onset of insulin-dependant diabetes in childhood: Testing the accelerator hypothesis. *Diabet Med*. 2004;22:144–51.
5. Dahlquist G. Birthweight and risk of type 1 diabetes in children and young adults: A population based register study. *Diabetología*. 2005;48:1114–7.
6. Barker DY. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 1990;301:1111–6.
7. Hernández M, Catallet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruíz I, Sánchez E, et al. *Curvas y tablas de crecimiento*. Bilbao: Fundación F. Orbegozo, Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo; 1988.
8. Dahlquist G. Environmental risk factors in human type 1 diabetes-an epidemiological perspective. *Diabetes Metab Rev*. 1995;11:37–46.
9. Zorrilla Torras B, Cantero Real JL, Barrios Castellanos R, Ramirez Fernández J, Argente Oliver J, González Vergaz A. Incidence of type 1 diabetes mellitus in children less than 15 years of age in Madrid Community, 1997–2005. *Med Clin Barc*, doi:10.1016/j.medcli.2008.05.020.
10. Albañil MR, Sánchez Martín M, De la Torre Verdú M, Olivas Domínguez A, Sánchez Méndez MY, Sanz Cuesta T. Prevalence of obesity in 14-year olds in four primary care centers. Trends in weight changes since the age of two years old. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:39–44.
11. Wilkin TJ, Metcalf B, Jeffery A, Howdle S, Kirkby J, Voss LD. The relative contributions of birth weight, catch-up weight and current weight to the development of insulin resistance in contemporary children. (*Early Bird*). *Diabetes*. 2002;51:3468–72.
12. Kordonouri O, Hartmann R. Higher body weight is associated with earlier onset of type 1 diabetes in children: Confirming the accelerator hypothesis. *Diabet Med*. 2005;22:1778–84.
13. Johansson C, Samuelsson U, Ludvigsson J. A high weight gain in early life is associated with increased risk of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetología*. 1994;37:91–4.
14. Kibirige M, Metcalf B, Renuka MB, Wilkin TJ. Testing the accelerator hypothesis. The relationship between body mass and age at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2865–70.
15. Cianfarani S, German D, Branca F. Low birthweight and adult insulin resistance: The catch up growth hypothesis. *Arch Dis Child Fetal/Neonatal E1*. 1999;81:F71–3.
16. Dabelea D, D'Agostino R, Mayer-Davis E, Pettit D, Imperatore G, Dolan L, et al. Testing the accelerator hypothesis. Body size,  $\beta$ -cell function and age at onset of type 1 (autoimmune) diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:290–4.
17. O'Connell MA, Donath S, Cameron FJ. Major increased in type 1 diabetes –no support for accelerator hypothesis. *Diabet Med*. 2007;24:920–3.
18. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: The thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35:595–601.