

## Artículo de revisión

# Identificación de niños de alto riesgo para presentar diabetes mellitus tipo 2

Dr. Raúl Calzada León,\* Dra. María de la Luz Ruiz Reyes,\* Dra. Nelly Altamirano Bustamante\*

### Resumen

En niños y adolescentes las tres condiciones con mayor riesgo de inducir la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) son que la madre haya presentado diabetes mellitus gestacional, retraso de crecimiento intrauterino y obesidad. La diabetes mellitus gestacional, causa hiperinsulinismo fetal, lo cual es un factor determinante para que se manifiesten las alteraciones genéticas que causan disfunción temprana de la célula  $\beta$  o resistencia a la insulina. Estos eventos se acentúan si la alimentación lleva una cantidad elevada de grasas, si existe sobrepeso en la infancia, o ambos hechos. Los niños con antecedente de retraso de crecimiento intrauterino presentan alteraciones en la tolerancia a la glucosa y de diabetes mellitus tipo 2 con frecuencia siete veces mayor, que aumenta hasta 18 veces cuando hay obesidad. Esto sugiere que esta asociación tiene efectos aditivos para el desarrollo de DM-2, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial, determinados tanto por el medio ambiente como por el genotipo. La obesidad, pero principalmente la distribución del tejido adiposo alrededor de las vísceras abdominales y su inicio después de la pubertad son factores asociados a la resistencia a la insulina y a la DM-2.

**Palabras clave:** Retraso de crecimiento intrauterino, diabetes mellitus gestacional, obesidad, diabetes mellitus tipo 2.

La DM-2 es cada vez más frecuente en la población joven. Aunque se han identificado marcadores genéticos determinantes, es evidente que el medio ambiente en el que crece y se desarrolla un individuo, contribuyen marcadamente a que se sobrepase la capacidad funcional del organismo y se desarrolle la enfermedad.

La diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad son enfermedades multifactoriales que frecuentemente coexisten en un individuo; para ambas hay más de un componente genético, común o diferente para cada una, que causan alteraciones en la respuesta secretora de la célula  $\beta$  o resistencia a la

### Abstract

There are three conditions that increase the risk of development of DM-2 in children and young adults: gestational diabetes mellitus, intrauterine growth retardation and obesity. Fetal hyperinsulinism secondary to gestational diabetes mellitus is a determinant for early  $\beta$ -cell dysfunction and/or insulin resistance, which are increased if nutrition contains large amounts of lipids, and/or if overweight is present during infancy. Children with intrauterine growth retardation show a relative risk seven times higher to develop glucose intolerance and DM-2; if obesity is present during infancy, the risk is 18 times higher. This suggests an additive effect of both features for the development of type 2 diabetes, hypertriglyceridemia and hypertension, determined as much by the environment as by the genotype of the patients. Obesity, but mainly perivisceral distribution of fat, and obesity present at the end of puberty, are associated with insulin resistance and DM-2.

**Key words:** Intrauterine growth retardation, gestational diabetes mellitus, obesity, type 2 diabetes mellitus.

insulina; su expresión en un momento dado y con una intensidad determinada se facilita por condiciones nutricionales inadecuadas.

Los estudios familiares muestran que los hijos de un padre diabético, tienen dos a cuatro veces más riesgo para desarrollar diabetes que los de familias sin este antecedente. El riesgo es mayor y el inicio de la enfermedad ocurre a menor edad si la madre es diabética<sup>1</sup>.

Algunos estudios indican que la alteración en la capacidad secretora de las células beta confiere un riesgo relativo de 2:2, en base a la respuesta secretora aguda de insulina ante el aporte intravenoso de glucosa, y que la resistencia a la insulina, analizada mediante clamps de glucosa causa un riesgo relativo de 5.0 para el desarrollo de diabetes. Sin embargo, un problema metodológico y de análisis frecuente en este tipo de investigaciones, es que no considera que la respuesta de la célula beta y la reducción en la sensibilidad a la insulina son inversamente proporcionales, como lo de-

\* Servicio de Endocrinología.  
Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dr. Raúl Calzada León. Servicio de Endocrinología. Instituto Nacional de Pediatría. Av. Insurgentes Sur 3700-C, planta baja. Colonia Insurgentes Cuicuilco. Delegación Coyoacán. México, 04530 D.F. Correo electrónico: raulcalzada@yahoo.com  
Recibido: marzo, 2002. Aceptado: julio, 2002.

muestra el hecho de que la disminución en la sensibilidad a la insulina que ocurre en el embarazo normal, produce un aumento compensador de la secreción de insulina. Por lo tanto se estima erróneamente el impacto que tiene un defecto secretor de insulina sobre la posibilidad de vencer la resistencia a la insulina.

Cuando se utilizan simultáneamente clamp de glucosa para producir hiperglucemia y estudiar la secreción máxima de insulina durante un estado agudo de hiperglucemia, y la sensibilidad tisular a la insulina (velocidad de infusión de glucosa dividida entre la concentración plasmática de insulina) en sujetos normales, en individuos con intolerancia a los carbohidratos y en diabéticos tipo 2, el coeficiente de correlación es similar en el estado basal, para la secreción de insulina (-0.48) y para la sensibilidad tisular a la hormona (-0.31); lo mismo ocurre con la glucemia a las 2 horas (-0.70 y -0.65, respectivamente), y el riesgo calculado es similar para ambos <sup>2</sup>.

Los estudios prospectivos sobre diabetes del Reino Unido y de Belfast demostraron que el diabético recientemente diagnosticado tiene un 50% de reducción en la capacidad secretora de la célula beta, en tanto que la sensibilidad tisular a la insulina se conserva intacta, y que durante los primeros años de progresión de la enfermedad se observa una disminución progresiva de la secreción de insulina <sup>3</sup>.

Estos hallazgos hacen necesario identificar a los individuos con características de riesgo elevado para desarrollar DM-2. El diagnóstico de un estado prediabético se basa en que existe una alteración en la tolerancia a la glucosa: una curva oral de tolerancia a la glucosa con concentraciones basales mayores de 110, pero menores de 125 mg/dL o que muestre glucemias mayores de 140 pero menores de 200 mg/dL en otras determinaciones <sup>4</sup>. Sin embargo, en la mayoría de los casos antes que se alteren los valores de glucemia, se produce un estado de hiperinsulinemia; por eso se ha recomendado analizar la relación de glucosa e insulina en ayuno y a las dos horas de alimentación con 50 a 75 g de glucosa y calcular la sensibilidad a la insulina por el índice de Belfio:

$$2/[(\text{glucosa del paciente}/\text{glucosa de la población}) \times (\text{insulina del paciente}/\text{insulina de la población}) + 1]$$

Si el resultado de este cálculo es mayor de 0.9, la sensibilidad es normal; si es inferior a 0.9 pero superior a 0.5, existe insensibilidad a la insulina; cuando es menor de 0.5 existe un estado funcional similar al de pacientes con diabetes.

Estos estudios deben hacerse en niños y adolescentes con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes. Los tres principales son: madre que haya presentado diabetes mellitus gestacional, retraso de crecimiento intrauterino y obesidad.

### Hijo de madre diabética

La diabetes durante el embarazo tiene consecuencias metabólicas para el producto, desde la vida intrauterina hasta la edad adulta. De hecho, los hijos de madre diabética muestran elevada prevalencia de intolerancia a la glucosa y de diabetes mellitus tipo 2 a partir de la segunda mitad de la pubertad; además presentan obesidad con más frecuencia o bien, mayor peso para la talla que los niños cuya madre no haya presentado diabetes gestacional <sup>5,6</sup>.

Un medio intrauterino desfavorable, que produzca hiperinsulinismo fetal, es un factor importante para que se manifiesten las alteraciones genéticas causantes de la disfunción temprana de la célula  $\beta$  o de la resistencia a la insulina; estos eventos se acentúan si la alimentación es rica en grasas, si existe sobrepeso en la infancia, o ambos hechos <sup>7-9</sup>.

Existe una relación proporcional entre la prevalencia de diabetes tipo 2 y la macrosomía en la etapa neonatal <sup>5,10</sup>; de ahí la importancia de buscar intencionalmente diabetes en poblaciones de alto riesgo.

La macrosomía neonatal desaparece después del primer año de vida, pero más de la mitad de estos niños muestran peso superior a la centila 90 poblacional, índice de masa corporal mayor a la centila 95 y mayor acumulación de grasa en vísceras abdominales que subcutánea a los 6-8 años, con una relación directamente proporcional entre la obesidad y los niveles de insulina presentes en el líquido amniótico entre las semanas 32 a 34 de gestación. Esta misma relación existe para el desarrollo de intolerancia a la glucosa y de diabetes tipo 2 en la niñez y en la pubertad, lo que señala la importancia del medio ambiente intrauterino en el desarrollo de alteraciones en la vida postnatal <sup>6,7,11-17</sup>.

Sin embargo, no se descartan los factores genéticos en el desarrollo de obesidad y de la DM-2 en edades tempranas de la vida. Una mujer que desarrolla obesidad, diabetes o ambas cuando es joven, probablemente tiene una carga genética que transmite a sus productos, a la que se agrega la del padre, lo que constituye un riesgo elevado para desarrollar una o ambas enfermedades.

En familias diabéticas existe una falla temprana en la secreción de insulina por defectos en la regulación del gen

que la codifica, así como modificaciones en la capacidad de síntesis y remoción de proteínas de tipo amiloide en la célula  $\beta$ ; esto ocasiona una menor respuesta secretora de la célula  $\beta$  a glucosa y otros secretagogos desde la etapa neonatal, pero suficiente en los primeros años de la vida y sin que haya obesidad para regular el metabolismo de carbohidratos y lípidos<sup>18-24</sup>.

La importancia de las alteraciones genéticas en la etiopatogenia de la resistencia a la insulina en ausencia de obesidad, y su papel en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, continúa siendo tema de debate. Sin embargo, en los pacientes que la desarrollan existen alteraciones genéticas que se manifiestan más fácilmente durante la sobrenutrición crónica y cuando hay mayor aporte de calorías a partir de grasas y depósito de grasa alrededor de las vísceras abdominales; pero también sin que se presenten estas condiciones: cuando hay alteraciones en el receptor de insulina y en el receptor para el sustrato-1 de insulina; en defectos de la regulación de las proteínas cinasas activadas por AMP que modifican el consumo celular de energía en el músculo; en defectos de la translocación del transportador GLUT-4 de glucosa por modificaciones en la actividad de la fosfatidilinositol-3 cinasa y alteraciones en la vía de las hexosaminas por sobreexpresión de la glutamina:fructosa-6-fosfato aminotransferasa en hígado, células  $\beta$  y tejido adiposo<sup>25-30</sup>.

### **Retraso de crecimiento intrauterino**

Desde la década de 1980, se ha reunido evidencia de que los niños con retraso de crecimiento intrauterino presentan resistencia a la insulina y una predisposición biológica para desarrollar el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2). No se sabe cuál es la relación fisiopatológica en esta asociación.

En 1991 Baker demostró que los individuos con antecedente de retraso de crecimiento intrauterino (peso bajo, talla baja o ambos al momento del nacimiento) sin recuperación espontánea durante el primer año de la vida, presentan alteraciones en la tolerancia a la glucosa y con una frecuencia siete veces mayor DM-2, que aumenta hasta 18 veces cuando existe obesidad en la vida adulta. Esto sugiere que la asociación de retraso de crecimiento intrauterino y obesidad postnatal tiene efectos aditivos para el desarrollo de DM-2, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial, determinados tanto por el medio ambiente como por el genotipo<sup>31,32</sup>.

El estado nutricional deficiente durante la etapa fetal y el primer año de la vida parecen jugar un papel importante para el desarrollo de diabetes, debido a que el feto y el lactante mal nutridos deben desarrollar una serie de estrategias metabólicas, cuya característica común es la hiperinsulinemia y la resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos, a fin de aumentar sus oportunidades de sobrevivir. En la vida intrauterina ocurre la primera modificación funcional, que permite la distribución selectiva de nutrientes, mediante flujos preferenciales, hacia órganos vitales como el cerebro, a expensas de un menor aporte hacia hígado, páncreas y músculo. A partir del nacimiento hay un segundo cambio, el desarrollo de un fenotipo «frugal», que requiere menor densidad de nutrientes y cantidad de calorías y que muestra niveles plasmáticos elevados de insulina, cortisol y catecolaminas, lo que le permite asegurar la sobrevivencia si la nutrición postnatal no fuera adecuada. Sin embargo, cuando estos niños se someten a un programa de sobrenutrición crónica y aumentan de peso, estas modificaciones tienen un efecto deletéreo para la salud<sup>33-38</sup>.

No ha sido posible determinar la influencia que tienen el genotipo y el medio ambiente por separado, como determinantes primarios de la resistencia a la insulina, o el grado y modo de interacción entre ambos, pero es evidente su coexistencia, como lo demuestran los siguientes estudios:

Ratas a las que se causa retraso del crecimiento intrauterino restringiendo la ingesta de proteínas de sus madres gestantes en 8 a 20%, pero alimentadas postnatalmente con leche de ratas normales, muestran un rápido crecimiento de recuperación pero mayor frecuencia de hipertensión, intolerancia a la glucosa, resistencia a la acción antilipolítica de la insulina y a la incorporación de glucosa en los adipocitos intraabdominales; disminución de la activación de la enzima fosfatidilinositol-3 cinasa en los adipocitos y menor longevidad, comparadas con ratas alimentadas con leche de madres con deprivación proteica<sup>39-44</sup>.

Cuando se induce peso bajo al nacimiento por restricción proteica en ratas hembra, sus descendientes (generación 1) muestran concentraciones elevadas de insulina durante pruebas de tolerancia a la glucosa, que persiste durante toda su vida; aun cuando al alcanzar la vida adulta su embarazo haya cursado con un aporte normal de proteínas, sus descendientes (generación 2) presentan hiperinsulinemia. Esto sugiere que la insensibilidad a la insulina puede repercutir en la segunda generación debido a que la alteración en el ambiente intrauterino en madres con resistencia a

la insulina, favorece un aumento de la metilación del DNA por lo menos a nivel hepático, así como un aumento constante del apetito a pesar de que haya concentraciones elevadas de leptina. Estos eventos modifican la respuesta fisiológica a las concentraciones plasmáticas de glucosa<sup>45-47</sup>.

Estudios de gemelos monocigóticos y dicigóticos con antecedentes familiares de diabetes, muestran que el gemelo con menor peso al nacimiento tiene intolerancia a la glucosa, DM-2, niveles más elevados de colesterol total, triglicéridos, insulina y péptido C más frecuentemente, aun cuando el medio ambiente postnatal permanezca semejante. Esto apoya el concepto de que el medio ambiente y no las características genéticas es el responsable de la predisposición a DM-2<sup>48,49</sup>.

En Sudáfrica y Finlandia se demostró que los niños de peso bajo al nacimiento tuvieron un crecimiento de recuperación postnatal rápido y que en los que tenían sobrepeso a los siete años, los valores de insulina eran más elevados y los porcentajes de insulina madura más bajos; los de proinsulina aumentaban con la prueba de tolerancia oral a la glucosa, lo que mediante el modelo de homeostasis HOMA podía interpretarse como compatible con intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina. Los que a los siete años continuaban teniendo un peso bajo mostraron menor respuesta secretora de las células  $\beta$ <sup>50-52</sup>.

Un estudio de niños prematuros mostró que entre nueve y 12 años de edad, existía una relación inversa entre la glucoemia tomada 30 minutos después de una carga de glucosa y el peso al nacimiento; que la concentración basal de proinsulina era mayor en quienes habían aumentado más de peso entre el nacimiento y el momento del estudio<sup>53</sup>.

Existe la posibilidad de que las modificaciones en la regulación de la expresión de algunos genes, o polimorfismos de uno o varios genes sean los responsables de la resistencia a la insulina, que ocurre tanto en niños de peso bajo al nacimiento como en individuos que presentan DM-2. Se piensa que los responsables son los genes que codifican la síntesis del receptor para el sustrato 1 de insulina, y los factores nucleares hepáticos  $1\alpha$ ,  $4\alpha$  y  $6$ .

Por último, y a diferencia de lo informado por la mayoría de los autores, en el estudio de gemelos de Birmingham, realizado sin considerar los antecedentes familiares de diabetes, no se vio relación entre el peso y la longitud al nacer ni del índice de masa corporal con los niveles de tensión arterial o con los resultados de una curva oral de tolerancia a la glucosa en la vida adulta<sup>54</sup>.

## Obesidad y DM-2

En la década pasada se aceptó la existencia de un síndrome de resistencia a la insulina, frecuentemente asociado con obesidad central que precede y puede contribuir al desarrollo de diversas enfermedades, como hipertensión arterial, dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico, DM-2 y muerte prematura por enfermedad coronaria<sup>55,56</sup>.

La obesidad es un problema de salud creciente en sociedades industrializadas y es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria.

Aunque la resistencia a la insulina se asocia frecuentemente a la obesidad, los sujetos delgados pueden desarrollarla si aumentan la acumulación de grasa visceral.

El desarrollo de obesidad en la infancia, por consumo nutricional excesivo crónico se ha considerado como factor universal de riesgo para desarrollar resistencia a la insulina y DM-2, pues el aumento del índice de masa corporal mayor a 25 kg/m<sup>2</sup> en niños, y mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> en adultos precede al aumento de la diabetes, particularmente en sujetos de vida sedentaria y mujeres postmenopáusicas<sup>57-59</sup>.

La obesidad es responsable de algunas características del síndrome de resistencia a la insulina y sus trastornos metabólicos secundarios; pero no todos los obesos desarrollan diabetes ni enfermedad cardiovascular, por lo que el estudio de individuos obesos pero metabólicamente normales se ha propuesto como modelo para determinar cuál o cuáles eventos son los de alto riesgo para la falla metabólica y cuáles se asocian para mantener una sensibilidad normal a la insulina<sup>60</sup>.

La distribución del tejido adiposo alrededor de las vísceras abdominales y el inicio de obesidad después de la pubertad son factores relacionados con la resistencia a la insulina, en tanto que la edad, el peso corporal, el índice de masa corporal, la cantidad de grasa subcutánea (grosor de pliegues subcutáneos), la cantidad de grasa en extremidades, la masa grasa total, el porcentaje de grasa corporal, el área muscular de extremidades, el porcentaje de tejido magro, el contenido mineral óseo, y el gasto energético no difieren entre obesos con alteraciones metabólicas y los funcionalmente sanos. Tampoco hay diferencias entre los niveles de colesterol total, colesterol LDL, presión arterial sistólica ni diastólica, pero los niveles plasmáticos de triglicéridos son menores y las de colesterol HDL mayores en sujetos sanos. La acumulación de tejido adiposo visceral permite predecir la concentración plasmática de triglicéridos en ayuno, en tanto que el consumo máximo de oxígeno du-

rante el ejercicio, la edad, el tejido adiposo visceral y el inicio temprano de la obesidad se asocian con concentraciones bajas de colesterol HDL <sup>61</sup>.

Los datos anteriores indican que en la mayoría de los casos, existe una asociación entre las condiciones del medio intrauterino y el desarrollo de diabetes y obesidad en la infancia, pubertad y vida adulta, pero es necesario realizar más estudios para demostrar la génesis de estos trastornos.

Por ello se debe realizar una prevención primaria en toda la población, cuando estas enfermedades se presentan en un porcentaje elevado de individuos de una comunidad, como la población mexicana, en la que existe una elevada prevalencia de obesidad y de DM-2, que es un problema prioritario de salud. Si bien existen protocolos de estudio que evalúan el uso de diversos medicamentos para tratar estas entidades, el mejor manejo es la prevención desde la etapa pediátrica, que sólo se logrará si se enseña y capacita a las familias para detectar a los integrantes de su núcleo con las características que les confieren un riesgo elevado para desarrollar obesidad y diabetes, así como para que sean capaces de implementar o modificar sus hábitos alimenticios y su actividad física, sobre todo para mantener un aporte calórico adecuado en la etapa de crecimiento; para evitar alimentos con contenido elevado de calorías y grasas; para disminuir las actividades sedentarias; dar prioridad a las que requieren un gasto calórico moderado o elevado y para evitar el uso de medicamentos y sustancias que favorecen el desarrollo de una o ambas entidades.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Klein BEK, Klein R, Moss SE, Cruikshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care* 1996;19:927-30.
- Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, et al. Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia* 1997;40:749-57.
- Turner R, Cull C, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulphonilurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999;281:2005-12.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- Karter AJ, Rowell SE, Ackerson LM, et al. Excess maternal transmission of type 2 diabetes: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes Care* 1999;22:938-43.
- Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mother. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 1995;18:611-7.
- Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity. A study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208-11.
- Kahn SE. The importance of  $\beta$ -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4047-58.
- Jéquier E. Is fat intake a risk factor for fat gain in children? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:980-3.
- White P. Childhood diabetes: its course, and influence on the second and third generations. *Diabetes* 1960;9:345-8.
- Enzi G, Inelmen EM, Rubaltelli FF, Zanardo V, Favaretto L. Postnatal development of adipose tissue in normal children on strictly controlled calorie intake. *Metabolism* 1982;31:1029-33.
- Metzger BE, Silverman BL, Freinkel N, et al. Amniotic fluid insulin concentration as a predictor of obesity. *Arch Dis Child* 1990;65:1050-2.
- Pettit DJ, Baird HR, Aleck KA, Bennet PH, Knowler WC. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med* 1983;308:242-5.
- Pettit DJ, Knowler WC, Bennet PH, Aleck KA, Baird HR. Obesity in offspring of diabetic Pima Indian women despite normal birth weight. *Diabetes Care* 1987;10:76-80.
- Silverman BL, Rizzo T, Green OC, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991;40(suppl 2):121-5.
- Pettit DJ, Aleck KA, Baird HR, et al. Congenital susceptibility to NIDDM: role of intrauterine environment. *Diabetes* 1988;37:622-8.
- Pettit DJ, Bennett PH, Saad MF, et al. Abnormal glucose tolerance during pregnancy in Pima Indian women: long-term effects on the offspring. *Diabetes* 1991;40(suppl 1):126-30.
- Wilson CA, Weyer C, Knowler WC, Pratley RE. Acute insulin secretion is impaired in adult offspring of diabetic pregnancies. *Diabetes* 1999;48(suppl 1):A300.
- Meigs JB, Cupples AL, Wilson PWF. Parental transmission of type 2 diabetes. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2000;49:2201-7.
- Lindsay RS, Dabelea D, Roumain J, et al. Type 2 diabetes and low birth weight: the role of paternal inheritance in the association of low birth weight and diabetes. *Diabetes* 2000;49:445-9.
- Lindsay RS, Hanson RL, Bennett PH, Knowler WC. Secular trends in birth weight, BMI, and diabetes in the offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2000;23:1249-54.
- Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Non-insulin-dependent diabetes mellitus - a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996;334:777-83.
- Clark A, Jones LC, de Koning E, et al. Decreased insulin secretion in type 2 diabetes. A problem of cellular mass or function?. *Diabetes* 2001;50:169-71.
- Sempoux C, Guiot Y, Dubois D, et al. Human type 2 diabetes: Morphological evidence for abnormal  $\beta$ -cell function. *Diabetes* 2000;50:172-7.
- Gerich J. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr*

- Rev 1998;19:491-503.
26. Bruning JC. Development of a novel polygenic model of NIDDM in mice heterozygous for IR and IRS-1 null alleles. *Cell* 1997;88:561-72.
  27. Winder WW. Roles of adenosine monophosphate-activated protein kinase in skeletal muscle: fatty acid oxidation, glucose transport, and genes regulation. *Curr Opin Endocrinol Diab* 2001;8:180-5.
  28. Winder WW, Holmes BF, Rubink DS, et al. Activation of AMP-activated protein kinase increases mitochondrial enzymes in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2000;88:2219-26.
  29. Monauni T, Zenti MG, Cretti A, et al. Effect of glucosamine infusion on insulin secretion and insulin action in humans. *Diabetes* 2000;49:926-35.
  30. McClain DA. Hexosamines as mediators of nutrient sensing: relevance to obesity, insulin resistance, and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diab* 2001;8:186-91.
  31. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64 years. *BMJ* 1991;303:1019-22.
  32. Barker DJP, Hales CN, Fall CH, et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-7.
  33. Hales CN, Barker DJP. Type 2 diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
  34. Seckl JR, Cleasby M, Nyirenda MJ. Glucocorticoids, 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and fetal programming. *Kidney Int* 2000;57:1412-7.
  35. Phillips DI, Walker BR, Reynolds RM, et al. Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertension* 2000;35:1301-6.
  36. Levitt NS, Lambert EV, Woods D, et al. Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth weight, non-obese, young South-African adults: Early programming of cortisol axis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4611-8.
  37. Reynolds RM, Walker BR, Syddall HE, et al. Altered control of cortisol secretion in adult men with low birth weight and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:245-50.
  38. Petry CJ, Dorling MW, Wang CL, et al. Catecholamine levels and receptor expression in low protein rat offspring. *Diab Med* 2000;17:848-53.
  39. Hales CN, Desai M, Ozanne SE, et al. Fishing in the stream of diabetes: From measuring insulin to the control of fetal organogenesis. *Biochem Soc Trans* 1996;24:341-50.
  40. Jennings BJ, Ozanne SE, Dorling MW, et al. Early growth determines longevity in male rats and may be related to telomere shortening in the kidney. *FEBS* 1999;448:4-8.
  41. Snoeck A, Remacle C, Reusens B, et al. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol Neonate* 1990;57:107-18.
  42. Langley SC, Jackson AA. Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to low protein diets. *Clin Sci* 1994;86:217-22.
  43. Ozanne SE, Dorling MW, Wang CL, et al. Depot specific effects of early growth retardation on adipocyte insulin action. *Horm Metab Res* 2000;32:71-5.
  44. Ozanne SE, Dorling MW, Wang CL, et al. Impaired PI 3-kinase activation in adipocytes from early growth-restricted male rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:534-9.
  45. Martin JF, Johnston CS, Han CT, et al. Nutritional origins of insulin resistance: a rat model for diabetes-prone human population. *J Nutr* 2000;130:741-4.
  46. Rees WD, Hay SM, Brown DS, et al. Maternal protein deficiency causes hypermethylation of DNA in the livers of rat fetuses. *J Nutr* 2000;130:1821-6.
  47. Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, et al. Fetal origins of hyperphagia, obesity, hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:83-7.
  48. Poulsen P, Vaag AA, Kyvik KO, et al. Low birthweight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia* 1997;40:439-46.
  49. Bo S, Cavallo-Perin P, Scaglione I, et al. Low birthweight and metabolic abnormalities in twins with increased susceptibility to Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17:365-70.
  50. Crowther NJ, Cameron N, Trusler J, et al. Association between poor glucose tolerance and rapid postnatal weight gain in seven-year-old children. *Diabetologia* 1998;41:1163-7.
  51. Crowther NJ, Trusler J, Cameron N, et al. Relation between weight gain and beta-cell secretory activity and non-esterified fatty acid production in 7-year-old African children: results from birth to ten study. *Diabetologia* 2000;43:978-85.
  52. Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, et al. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000;133:176-82.
  53. Fewtrell MS, Doherty C, Cole TJ, et al. Effect of size at birth, gestational age and early growth in preterm infants on glucose and insulin concentration at 9-12 years. *Diabetologia* 2000;43:714-7.
  54. Baird J, Osmond C, MacGregor A, et al. Testing the fetal origins hypothesis in twins: the Birmingham Study. *Diabetologia* 2001;44:33-99.
  55. Reaven GM. Banting Lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
  56. Ruderman NB, Chisholm D, Pi-Sunyer X, et al. The metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes* 1998;47:699-713.
  57. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, et al. The spread of the obesity epidemic in the United States 1991-1998. *JAMA* 1999;282:1519-22.
  58. Björntorp P. New concepts in the relationship obesity-non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Med* 1995;1:37-42.
  59. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995;75:473-86.
  60. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47:1643-9.
  61. Brochu M, Tchamof A, Dionne IJ, et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1020-5.