

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen **9**
Volume

Número **3**
Number

Julio-Septiembre **2001**
July-September

Artículo:

Determinantes intrauterinos de diabetes y obesidad

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



www.Medigraphic.com



Editorial

DETERMINANTES INTRAUTERINOS DE DIABETES Y OBESIDAD

La diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad son enfermedades multifactoriales que frecuentemente coexisten en el mismo individuo y en las que se ha demostrado la presencia de más de un componente genético, común o diferente para ambas, pero cuya expresión en un momento y con una intensidad determinados, está facilitada por condiciones nutricionales inadecuadas.

Los estudios familiares han mostrado que los hijos de por lo menos un padre diabético, tienen un riesgo dos a cuatro veces mayor para desarrollar diabetes que el de las familias sin este antecedente, y que el riesgo es aún mayor y el inicio de la enfermedad se produce a menor edad si la madre es diabética.¹

Así mismo se ha reconocido que la presencia de diabetes durante el embarazo se asocia a consecuencias metabólicas para el producto, que se presentan desde la vida intrauterina hasta la edad adulta. De hecho los hijos de madre diabética no sólo muestran una elevada prevalencia de intolerancia a la glucosa y de diabetes mellitus tipo 2 cuando se les estudia a partir de la segunda mitad del desarrollo de la pubertad, sino que también presentan una mayor incidencia de obesidad y en ausencia de ésta, de un peso para la talla mayor que el expresado por aquellos cuya madre no presentó diabetes gestacional.^{2,3}

Un medio intrauterino desfavorable, particularmente si produce hiperinsulinismo fetal, se constituye en un determinante importante para que se manifiesten las alteraciones genéticas que condicionan disfunción temprana de la célula β o resistencia a la insulina, eventos que se acentúan si el programa de alimentación aporta una cantidad elevada de grasas, si existe sobrepeso en la infancia, o ambas.⁴⁻⁶

Desde hace más de 40 años se sabe que existe una relación proporcional entre la prevalencia de diabetes tipo 2 y la macrosomía en la etapa neonatal,^{2,7} y de ahí la importancia de la búsqueda intencionada de diabetes en poblaciones de alto riesgo, como lo muestra el artículo "Influencia de la herencia maya sobre el riesgo de diabetes mellitus tipo 2" que aparece en este número, en el que la incidencia de macrosomía neonatal es mayor en diabéticos que en población general (46.2 vs 16.3%, $p < 0.001$), a pesar de que los autores no pudieron encontrar asociación entre la historia familiar de diabetes o de obesidad con el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Si bien la macrosomía neonatal desaparece después del primer año de la vida, 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 la 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 que tiene el medio ambiente intrauterino en el desarrollo de alteraciones en la vida postnatal.^{3,4,8-14}

No podemos, sin embargo, descartar que existan factores genéticos involucrados tanto en el desarrollo de obesidad como de diabetes mellitus tipo 2 en edades tempranas de la vida, ya que una mujer que desarrolla obesidad, diabetes o ambas cuando es joven, es probable que sea portadora de una carga genética que transmite a sus pro-

ductos, y a la que se agrega la del padre, confiriéndoles un riesgo elevado para el desarrollo de 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 β , que ocasionan desde la etapa neonatal una menor respuesta secretora de la célula β a glucosa y otros secretagogos, pero suficiente en los primeros años de la vida y en ausencia de obesidad para regular el metabolismo de carbohidratos y de lípidos.¹⁵⁻²¹

La importancia que tienen las alteraciones genéticas como un evento primario 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, pero es evidente que en los pacientes que la desarrollan existen una serie de alteraciones génicas que si bien se manifiestan con mayor facilidad cuando existe un estado de sobrenutrición crónico, un mayor aporte de calorías a partir de grasas y depósito de grasa alrededor de las vísceras abdominales, también pueden hacerlo sin que estas condiciones se presenten, y que incluyen, entre otros: alteraciones en el receptor de insulina y en el receptor para el sustrato-1 de insulina; defectos en la regulación de las proteínas cinasas activadas por AMP que modifican el consumo celular de energía en el músculo; defectos en 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 β y tejido adiposo.²²⁻²⁷

Por otro lado, en 1991 el Dr. Baker demostró que los individuos con antecedente de retraso de crecimiento intrauterino (peso bajo, talla baja o ambos al momento del nacimiento) y que no muestran una recuperación espontánea durante el primer año de la vida, presentan una frecuencia siete veces mayor de alteraciones en la tolerancia a la glucosa y de diabetes mellitus tipo 2, y que ésta aumenta hasta 18 veces cuando existe obesidad en la vida adulta, sugiriendo que la asociación de retraso de crecimiento intrauterino y obesidad posnatal tiene efectos aditivos para el desarrollo de diabetes tipo 2, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial, determinados tanto por el medio ambiente como por el genotipo de los individuos.^{28,29}

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 presencia de hiperinsulinemia y resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos, con la finalidad de aumentar sus oportunidades de sobrevivir. En la vida intrauterina se produce 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 se observa un segundo cambio, al desarrollar un fenotipo "frugal", que requiere menor densidad de nutrientes y cantidad de calorías y que presenta niveles plasmáticos elevados de insulina, cortisol y catecolaminas, lo que le permite asegurar la supervivencia si la nutrición posnatal no es adecuada. Sin embargo, cuando estos niños son sometidos a un programa de sobrenutrición crónica y aumentan de peso, estas modificaciones tienen un efecto deletéreo para la salud.³⁰⁻³⁵

A la fecha no ha sido posible determinar el peso específico que tienen el genotipo y el medio ambiente, por separado, como determinante primario 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:

- a) Ratas a las que se les causa retraso del crecimiento intrauterino al restringir la ingesta de proteínas de sus madres gestantes en 8 a 20%, pero que posnatalmente son alimentadas con leche de ratas normales, muestran un crecimiento de recuperación rápido pero una mayor incidencia 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 privación proteica.³⁶⁻⁴¹

- b) Cuando se induce peso bajo al nacimiento mediante restricción proteica en ratas hembra, los productos de la gestación de éstas muestran concentraciones elevadas de insulina durante pruebas de tolerancia a la glucosa, aún cuando el embarazo de estas últimas haya cursado con un aporte normal de proteínas, sugiriendo que la insensibilidad a insulina puede repercutir en la segunda generación debido a que una alteración en el ambiente intrauterino proporcionado por madres con resistencia a la insulina, que favorece un aumento de la metilación del DNA, por lo menos a nivel hepático, así como un aumento constante del apetito a pesar de existir concentraciones elevadas de leptina, eventos que modifican la respuesta fisiológica a las concentraciones plasmáticas de glucosa.⁴²⁻⁴⁴
- c) Estudios de gemelos monocigóticos y dicigóticos que tienen antecedentes familiares de diabetes, han demostrado que el gemelo con peso más bajo al nacimiento expresa más frecuentemente intolerancia a la glucosa, DM-2, niveles más elevados de colesterol total, triglicéridos, insulina y péptido C, aun cuando las condiciones del medio ambiente posnatal permanezcan semejantes, apoyando el concepto de que es el medio ambiente y no las características genéticas el responsable de la predisposición a DM-2.^{45,46}
- d) En Sudáfrica y Finlandia demostraron que niños que tras un peso bajo al nacimiento habían tenido un crecimiento de recuperación posnatal rápido y en aquellos que presentaban sobrepeso a los 7 años, mostraban los valores más elevados de insulina y los porcentajes más bajo de insulina madura y más elevado de proinsulina al realizarles una prueba de tolerancia oral a la glucosa, lo que mediante el modelo de homeostasis HOMA podían interpretarse como compatible con intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, en tanto que aquellos que a los 7 años continuaban teniendo un peso bajo mostraron la menor respuesta secretora de las células β .⁴⁷⁻⁴⁹
- e) Un estudio reciente de niños nacidos prematuramente mostró que a los 9-12 años de edad, existía una relación inversa entre la glucemia tomada 30 minutos posterior a una carga de glucosa y el peso al nacimiento, y que la concentración basal de proinsulina era mayor en aquellos que habían aumentado más de peso entre el nacimiento y el momento del estudio.⁵⁰
- f) Existe la posibilidad de que modificaciones en la regulación de la expresión de algunos genes, o polimorfismos de uno o varios genes sean los responsables de un fenómeno de resistencia a la insulina, que se manifiesta tanto en los productos con peso bajo al nacimiento como en individuos que presentan DM-2. Se han propuesto como candidatos a los genes que codifican para la síntesis del receptor para el substrato 1 de insulina, así como a los factores nucleares hepáticos 1 α , 4 α y 6.
- g) Por último, y a diferencia de lo reportado por la mayoría de los autores, el estudio de gemelos de Birmingham, realizado sin considerar los antecedentes familiares de diabetes, no encontró asociación entre peso al nacimiento, longitud al nacimiento ni índice de masa corporal con los niveles de tensión arterial ni con los resultados de una curva oral de tolerancia a la glucosa en la vida adulta.⁵¹

Las evidencias descritas en los párrafos anteriores señalan indudablemente que en la mayoría pero no en todos 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 será necesario continuar realizando estudios para demostrar la génesis de estos trastornos.

Es por ello que se debe realizar una prevención primaria (aplicable a toda la población), cuando estas enfermedades se presentan en un porcentaje importante de los individuos de una comunidad, como lo es la población mexicana, en la que existe una elevada prevalencia de obesidad y de diabetes mellitus tipo 2, que los convierte en un problema prioritario de salud. Si bien existen protocolos de estudio que evalúan el uso de diversos

medicamentos para el manejo de estas entidades, el mejor tratamiento consiste en instituir un manejo preventivo desde la etapa pediátrica, lo que sólo se puede lograr si se enseña y capacita a las familias para que detecten a los integrantes de su núcleo que presentan características que les confieren un riesgo elevado para desarrollar obesidad y diabetes, así como para que sean capaces de implementar o modificar sus hábitos de alimentación y actividad física, particularmente en lo referente a mantener un aporte calórico adecuado para la etapa de crecimiento, evitar el uso de alimentos con contenido elevado de calorías y grasas, disminuir las actividades sedentarias, dar prioridad a las que requieren un gasto calórico moderado o elevado y evitar el uso de medicamentos y sustancias que favorecen el desarrollo de una o ambas entidades.

En este número de la revista, el artículo "Evaluación de clubes de ayuda mutua" del Dr. Velázquez y colaboradores, señala las características que tienen los integrantes de estos grupos en toda la República, siendo evidente que a pesar de que la finalidad es prevenir la diabetes o mejorar el control en los que ya la presentan, el 78% presentan niveles preprandiales elevados de glucosa, el 52.5% son hipertensos, el 30% tienen sobrepeso y el 52.8% obesos, y mantienen un estilo de vida sedentario el 31.2%, haciendo énfasis en que el cambio de mentalidad y hábitos de vida no sólo depende de las acciones de los profesionales de la medicina, sino que deben participar todas las esferas de la sociedad, y en especial las instituciones educativas que a la postre son las encargadas de moldear y definir los patrones de conducta que rigen a la comunidad, de tal manera que los esfuerzos y recursos que se utilizan en la prevención, tengan rendimientos óptimos.

De igual manera, en el artículo sobre "Uso de anabólicos por atletas adolescentes", la Dra. Barrientos hace una excelente revisión de un tema de gran actualidad y relevancia, y señala los efectos colaterales nocivos que pueden presentarse. Este artículo es particularmente importante, debido a que en la actualidad, muchos adolescentes están siendo inducidos a utilizar medicamentos con efecto anabólico, ya sea para mejorar su capacidad física en deportes de alto rendimiento o al practicar el culturismo físico, como parte de un concepto adecuado de salud (mantener un peso adecuado y desarrollar la capacidad muscular), pero mal implementado y peor promovido por los responsables de delinear los programas de trabajo. Es necesario que tanto los adolescentes como sus entrenadores estén conscientes de las características gestacionales, neonatales y familiares que les confieren riesgos para el desarrollo de obesidad y diabetes, para que sean capaces de juzgar adecuadamente los convenientes e inconvenientes que tiene el uso de anabólicos, además de los riesgos intrínsecos que conlleva su uso.

Finalmente, los Dres. Schiavon y Jiménez, en su artículo "Alteraciones menstruales en la adolescencia", hacen una revisión cuidadosa y bien diseñada de las características menstruales fisiológicas y patológicas en mujeres jóvenes, señalando el papel fisiopatogénico que tienen la resistencia a la insulina y la obesidad en el desarrollo y mantenimiento de estas alteraciones reproductivas.

Raúl Calzada León

Presidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C.

Jefe del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría

BIBLIOGRAFÍA

1. Klein BEK, Klein R, Moss SE, Cruikshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care* 1996; 19: 927-830.
2. Karter AJ, Rowell SE, Ackerson LM et al. Excess maternal transmission of type 2 diabetes: the Northern California Kaiser Permanent Diabetes Registry. *Diabetes Care* 1999; 22: 938-943.
3. 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: 611-617.
4. 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: 2208-2211.

5. Kahn SE. The important of β -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4047-4058.
6. Jéquier E. Is fat intake a risk factor for fat gain in children? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 980-983.
7. White P. Childhood diabetes: its course, and influence on the second and third generations. *Diabetes* 1960; 9: 345-348.
8. Enzi G, Inelmen EM, Rubaltelli FF, Zanardo V, Favarotto L. Postnatal development of adipose tissue in normal children on strictly controlled calorie intake. *Metabolism* 1982; 31: 1029-1033.
9. Metzger BE, Silverman BL, Freinkel N et al. Amniotic fluid insulin concentration as a predictor of obesity. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1050-1052.
10. 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: 242-245.
11. 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.
12. Silverman BL, Rizzo T, Green OC et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991; 40(suppl 2): 121-125.
13. Pettit DJ, Aleck KA, Baird HR et al. Congenital susceptibility to NIDDM: role of intrauterine environment. *Diabetes* 1988; 37: 622-628.
14. 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): 126-130.
15. 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.
16. Meigs JB, Cupples AL, Wilson PWF. Parental transmission of type 2 diabetes. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2000; 49: 2201-2207.
17. 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: 445-449.
18. 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: 1249-1254.
19. 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: 777-783.
20. 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: 169-171.
21. Sempoux C, Guiot Y, Dubois D et al. Human type 2 diabetes: Morphological evidence for abnormal β -cell function. *Diabetes* 2000; 50: 172-177.
22. Gerich J. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev* 1998; 19: 491-503.
23. Bruning JC. Development of a novel polygenic model of NIDDM in mice heterozygous for IR and IRS-1 null alleles. *Cell* 1997; 88: 561-572.
24. 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: 180-185.
25. 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: 2219-2226.
26. Monauni T, Zenti MG, Cretti A et al. Effect of glucosamine infusion on insulin secretion and insulin action in humans. *Diabetes* 2000; 49: 926-935.
27. McClain DA. Hexosamines as mediators of nutrient sensing: relevance to obesity, insulin resistance, and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diab* 2001; 8: 186-191.
28. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64 years. *BMJ* 1991; 303: 1019-1022.
29. 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: 62-67.
30. Hales CN, Barker DJP. Type 2 diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601.
31. Seckl JR, Cleasby M, Niyirenda MJ. Glucocorticoids, 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and fetal programming. *Kidney Int* 2000; 57: 1412-1417.
32. Phillips DI, Walker BR, Reynolds AM et al. Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertension* 2000; 35: 1301-1306.
33. 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: 4611-4618.
34. Reynolds AM, 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: 245-250.
35. Petry CJ, Dorling MW, Wang CL et al. Catecholamine levels and receptor expression in low protein rat offspring. *Diab Med* 2000; 17: 848-853.
36. Hales CN, Desai M, Ozanne SE et al. Fishing in the steam of diabetes: From measuring insulin to the control of fetal organogenesis. *Biochem Soc Trans* 1996; 24: 341-350.
37. 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.
38. 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: 107-118.
39. Langley SC, Jackson AA. Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to low protein diets. *Clin Sci* 1994; 86: 217-222.
40. Ozanne SE, Dorling MW, Wang CL et al. Depot specific effects of early growth retardation on adipocyte insulin action. *Horm Metab Res* 2000; 32: 71-75.
41. 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: 534-539.
42. 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: 741-744.

43. 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: 1821-1826.
44. 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: 83-87.
45. Poulsen P, Vaag AA, Kyvik KO et al. Low birthweight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia* 1997; 40: 439-446.
46. 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: 365-370.
47. 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;41:1163-1167.
48. 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: 978-985.
49. 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: 176-182.
50. Fewtrell MS, Doherty C, Cole TJ et al. Effect of size at birth, gestational age and early growth in preterm infants on glucose and insulina concentration at 9-12 years. *Diabetologia* 2000; 43: 714-717.
51. Baird J, Osmond C, MacGregor A et al. Testing the fetal origins hypothesis in twins: the Birmingham study. *Diabetologia* 2001; 44: 33-99.