

## **Risk factors for developing type 2 diabetes mellitus in the pediatric population.**

Factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en la población pediátrica

García Gómez Diana Berenice<sup>1</sup>, Rangel Padilla Karen<sup>1</sup>, Saavedra Triana Goretti Montserrat<sup>1</sup>, Ibarra Reynoso Lorena del Rocio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico Cirujano, Departamento de Medicina y Nutrición, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato

<sup>2</sup>Departamento de Ciencias Médicas, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato  
lorena.ibarra@ugto.mx<sup>2</sup>

### **Resumen**

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno heterogéneo debido a la secreción insuficiente de insulina ocasionando cantidades elevadas de glucosa en sangre. Anteriormente se consideraba una enfermedad propia de los adultos, pero con el paso del tiempo ha incrementado su incidencia en población infantil desde edades muy tempranas.

Factores maternos como diabetes mellitus pregestacional y gestacional, obesidad, tabaquismo y factores genéticos están asociadas con la aparición de DM2 en la población infantil.

La descendencia con antecedentes paternos de DM2, obesidad, y una dieta alta en grasas está relacionada con un metabolismo de glucosa alterado.

Tanto factores prenatales, natales y postnatales interfieren en el desarrollo de DM2, como por ejemplo, bajo peso al nacimiento, una lactancia materna reducida, una dieta infantil alta en grasas y baja en proteínas, alto consumo de fructosa, así como sedentarismo y malos hábitos de sueño.

El presente artículo de revisión aborda cuáles son los principales factores de riesgo maternos, paternos y del infante que pueden contribuir y favorecer el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la población pediátrica.

**Palabras clave:** Diabetes, infancia, factores de riesgo.

### **Introducción**

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno heterogéneo que ocurre cuando la secreción de insulina es insuficiente para satisfacer la mayor demanda ante el consumo de los alimentos, debido a la resistencia a la insulina que se presenta en los tejidos periféricos, ocasionando cantidades elevadas de glucosa en sangre. Es una enfermedad crónica que tiene complicaciones y repercusiones importantes con el paso de los años y la evolución de la enfermedad (1).

Anteriormente se consideraba la DM2 como una enfermedad propia de los adultos, particularmente de edad avanzada, pero con el paso del tiempo y las modificaciones en la alimentación y en el estilo de vida, ha incrementado la incidencia en población infantil desde edades muy tempranas (1).

La edad de presentación oscila entre 13.5 años, coincidiendo con la edad pico de resistencia a la insulina fisiológica puberal; sin embargo, existen periodos cruciales de desarrollo y maduración de los órganos desde la etapa fetal hasta la niñez, periodos en los podría programar el riesgo de padecer resistencia a la insulina e incluso de DM2 en la edad adulta (2,3).

El presente artículo de revisión aborda cuáles son los principales factores de riesgo que pueden contribuir y favorecer el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la población pediátrica.

## Factores de riesgo maternos.

### - Diabetes Mellitus Pregestacional y Gestacional.

Factores maternos como la obesidad, la diabetes y la dislipidemia están asociadas con la obesidad futura, la enfermedad metabólica y la progresión a DM2 en la población infantil (4)(5). Actualmente, hasta el 50% de las mujeres en el embarazo tienen sobrepeso u obesidad, y 1 de cada 5 es diagnosticada con diabetes mellitus gestacional (DMG) (4).

Las consecuencias de la diabetes gestacional se evidencian como un peso elevado al nacimiento de la descendencia (macrosomía), aumento de la mortalidad infantil y riesgos a largo plazo de desarrollar diabetes, obesidad y enfermedades cardiovasculares para la descendencia (6).

Ha sido documentado que el riesgo infantil de desarrollar DM2 es del 40% si solo uno de los padres está afectado con DM2 e incrementa hasta 70% si ambos padres están afectados, a diferencia de la DM1, donde solo el 5% tiene un familiar de primer grado con diabetes (7).

El estudio de casos y controles "SEARCH" encontró que la exposición a diabetes gestacional y obesidad materna antes del embarazo está asociada respectivamente con probabilidades 5.7 veces más altas y 2.8 veces más altas de DM2 en la descendencia. La exposición combinada a la diabetes materna y la obesidad en el útero representaron el 47% del riesgo de DM2 en los hijos de estas mujeres (2).

Recientemente, el Estudio de Seguimiento de Hiperglucemia y Resultados Adversos del Embarazo (HAPO FUS) (5) y el estudio Exploring Perinatal Outcomes among Children (EPOCH) (4), demostraron que niños expuestos a DMG no tratada son resistentes a la insulina con una compensación limitada de células  $\beta$  en comparación con los hijos de madres sin DMG. Además, la exposición en el útero a niveles más altos de glucosa materna se asoció significativamente con la resistencia a la insulina en la infancia, independiente del IMC materno e infantil (5).

### - Obesidad, ganancia de peso y desnutrición materna

La obesidad materna está asociada con niveles circulantes elevados de leptina con exposición del embrión a estos niveles, generando una respuesta hipotalámica a la leptina que provoca alteración en la modulación del hambre y en el funcionamiento de las células beta del páncreas del feto (6). Además, se ha reportado que la obesidad materna programa el comportamiento alimentario de su descendencia, mediante la hipometilación del promotor del gen transportador de recaptación de dopamina, el receptor  $\mu$  de opioides y la proencefalina; como consecuencia, la descendencia tendrá un consumo excesivo de sacarosa y grasa (8).

La ganancia excesiva de peso gestacional se asocia con un aumento del IMC en los recién nacidos y de marcadores inflamatorios (IL-6 y proteína C reactiva), reportando incluso que la ganancia excesiva de peso al inicio del embarazo conlleva a mayor alteración metabólica en la descendencia comparado con la ganancia de peso en etapas más avanzadas del embarazo (8).

Estudios demuestran que tanto la desnutrición materna como la obesidad materna programan un fenotipo resistente a la insulina en el tejido adiposo acompañado de un aumento de la adiposidad. Estos cambios se atribuyen a cambios epigenéticos en el tejido adiposo (8). En modelos animales de desnutrición materna que resultan en un tamaño pequeño al nacer, hay deterioro del desarrollo de células  $\beta$  pancreáticas y músculo esquelético con preservación relativa del tejido adiposo (9). Además, se ha demostrado que la desnutrición materna modula la expresión de miRNAs en la descendencia (10).

### - Tabaquismo y exposición química ambiental.

El tabaquismo materno se ha relacionado previamente con la obesidad y diabetes de la descendencia, con un efecto dependiente de la dosis, alrededor de 15 cigarrillos o más por día. Es importante destacar que se demostró que la metilación del ADN en un gen específico, IGF1, media el efecto del tabaquismo materno en el peso al nacer de la descendencia, explicando hasta el 19% de la diferencia en el peso al nacer entre los hijos de madres que fumaron o no fumaron (en un grupo de control) durante el embarazo (8).

En las mujeres, la exposición a fungicidas durante el embarazo se ha visto relacionada con la alteración de la fertilidad en la descendencia, defectos en las células y características de Síndrome de ovario poliquístico en la descendencia (6).

- MicroRNAs.

Los miRNAs juegan un papel crucial en el crecimiento y el metabolismo durante el período prenatal y postnatal. Ha sido documentado que los miARN en el plasma materno durante el embarazo podrían predecir enfermedades fetales, como productos pequeños para la edad gestacional (SGA). Entre los miRNAs que han sido documentados se encuentran el miR-181a-5p, el cual ha sido propuesto como biomarcador de la nutrición materna regulando los miRNAs en la vida temprana de la descendencia. MiR-206 propuesto por contribuir a la disminución del HDL-C sérico en la descendencia y miR-370 como marcador de nutrición materna. Estudios sugieren que miR-29a está involucrado en el metabolismo de los glucolípidos en la descendencia (11).

**Factores de riesgo paternos.**

Los varones pueden afectar la salud de su descendencia, provocando resultados metabólicos y cardiovasculares adversos a través de la calidad de su espermatozoides (12).

La "hipótesis de programación fetal avanzada" propone que los eventos de programación relacionados con los genes paternos y las alteraciones en el epigenoma de la línea germinal paterna están afectando el fenotipo fetal (independientemente de su genoma). De acuerdo con esta hipótesis, los factores ambientales paternos (por ejemplo, composición corporal, función endocrina, hábitos nutricionales y edad) influyen en el fenotipo de la descendencia a través de procesos de impronta epigenética en el espermatozoides (12).

- Diabetes Mellitus paterna.

La descendencia con antecedentes paternos de DM2 mostró niveles más altos de insulina, péptido C y proinsulina, así como una menor compensación de células  $\beta$ . Además, ha sido reportado que los niños con padres diabéticos muestran una sensibilidad a la insulina alterada en comparación con niños de padres no diabéticos (12).

La resistencia a la insulina paterna influye en las concentraciones de insulina del cordón umbilical, de manera que contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina fetal, independientemente de los factores maternos (12).

Un estudio en animales mostró que la descendencia de ratas macho hiperglucémicas, presentaban en la edad adulta un aumento de peso significativo, un tamaño corporal más grande y una expansión extensa del tejido adiposo. La intolerancia a la glucosa, la reducción de la sensibilidad a la insulina y la alteración de la señalización de la leptina hipotalámica se identificaron en la descendencia masculina, aunado a un aumento de peso del hígado, niveles elevados de colesterol total en plasma y triglicéridos, además se detectaron alteraciones epigenéticas que afectaban al promotor PPAR- $\alpha$  en el hígado de la descendencia (12).

- Obesidad y desnutrición paterna.

La obesidad paterna afecta la cantidad y distribución de la grasa corporal, así como los niveles de adipocinas de las próximas dos generaciones. Los hijos de padres obesos mostraron valores más altos de masa grasa corporal total y abdominal, así como niveles más altos de triglicéridos, insulina y péptido C en comparación con los hijos de padres con peso normal (12).

La obesidad y el IMC elevados del padre están asociados negativamente con los niveles de testosterona y positivamente con los niveles de estrógeno, leptina e insulina, resultando en un estado de hipogonadismo, aunado a la afectación de la calidad de los espermatozoides (6).

Los principales efectos de la obesidad y la diabetes, y su efecto de interacción influyó negativamente en las características de los espermatozoides. La concentración de espermatozoides, la motilidad, la morfología se

vieron alteradas por los efectos de la interacción entre la diabetes y la obesidad. El ambiente paterno altera los componentes de la fracción eyaculada no espermática (líquido seminal, proteínas, lípidos) (13).

Los espermatozoides de hombres obesos tienen mayor nivel de fragmentación del ADN, y una condensación anormal de la cromatina (6). La obesidad paterna promueve cambios en la epigenética de los espermatozoides, así como alteraciones en la metilación del ADN espermático en las regiones diferencialmente metiladas (DMR) del gen IGF2 (factor de crecimiento insulínico tipo 2) de los recién nacidos. Se identificó una relación inversa entre la metilación del ADN en la descendencia, la obesidad paterna y los patrones de acetilación (12).

La exposición a la desnutrición en los primeros años de vida probablemente tendrá una influencia a largo plazo en el modo de metabolismo de los lípidos. Se observó que la desnutrición en ratones condujo a dislipidemia, acumulación de tejido adiposo, una expresión alterada de genes pancreáticos y reducción de peso en crías masculinas y femeninas (2).

#### - Tabaquismo y exposición química ambiental.

Ha sido reportado que el tabaquismo paterno de 15 cigarrillos por día o más, se asocia con un mayor riesgo metabólico de la descendencia afectando principalmente la descendencia masculina (12).

Además del humo del cigarrillo, existen otras sustancias químicas que también representan factores de riesgo transgeneracionales para la salud de los hijos. Los productos químicos que se mencionan con frecuencia son contaminantes orgánicos persistentes (p. ej., dioxinas o insecticidas), que pertenecen al grupo de sustancias tóxicas para el desarrollo (12).

Estudios en modelos animales reportan que el tabaquismo paterno resulta en mayor nivel de especies reactivas de oxígeno (ROS) en los espermatozoides y/o el líquido seminal lo que repercute negativamente en la salud de la descendencia por un desarrollo embrionario más deficiente y un crecimiento fetal reducido. Las hijas de padres expuestos eran más pequeñas para la edad gestacional, desarrollaron intolerancia a la glucosa y exhibieron una mayor acumulación de tejido adiposo (12).

#### - Dieta paterna.

La exposición paterna en el momento de la concepción a una dieta alta en grasas está relacionada con un metabolismo de glucosa alterado, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, obesidad y niveles elevados de triglicéridos y leptina en la siguiente generación. (12)

Estudios en mamíferos revelaron que una dieta alta en grasas altera el número, motilidad y morfología de espermatozoides. (13) El ejercicio paterno antes de la concepción puede reducir el riesgo de la descendencia de desarrollar DM2, que fue inducida por la dieta rica en grasas del padre, asumiendo alteraciones epigenéticas en el ADN del esperma (12).

Una dieta basada en alimentos bajos en proteínas también puede conducir a un deterioro de la homeostasis cardiovascular y metabólica, disfunción vascular, tolerancia alterada a la glucosa, así como una adiposidad elevada en la descendencia adulta (12).

### **Factores de riesgo en la infancia.**

#### - Peso al nacimiento.

El peso bajo al nacimiento es considerado un marcador de desnutrición fetal asociado a anomalías metabólicas como DM2 y problemas cardiovasculares en la vida adulta. En contraparte, el peso elevado al momento del nacimiento está de igual forma asociado con riesgo de obesidad y DM2 con el paso de los años (8).

El bajo peso al nacer y la recuperación del crecimiento están fuertemente asociados con un mayor riesgo de resistencia a la insulina y DM2 en la edad adulta (3).

- Lactancia materna.

Ha sido evidenciado que una lactancia materna reducida puede contribuir al riesgo de diabetes y obesidad del infante (2). Ha sido documentado que los sujetos que fueron amamantados tienen un riesgo 39 % menor de desarrollar DM2 en comparación con los que fueron alimentados con fórmula (8).

La leche materna tiene un mayor contenido de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA), lo que aumenta los niveles de LCPUFA en la membrana celular, un aumento de estos niveles de ácidos grasos en la membrana del músculo esquelético está inversamente relacionado con la glucosa en ayunas. La lactancia materna se asocia con una disminución en las probabilidades de obesidad, y esta asociación podría ser otro mecanismo causal para la asociación con la diabetes tipo 2 (13).

- Sexo.

Se ha evidenciado que las niñas tienen de 1.3-1.7 más probabilidades en comparación con los niños, de desarrollar DM2 durante la infancia (15), sustentado con base en que el inicio de la pubertad es mucho más temprano en las mujeres y trae consigo la presencia de resistencia a la insulina puberal y mayor acumulación de adiposidad (15).

En las mujeres, la sensibilidad a la insulina es menor en etapas prepuberales, puberales tempranas y comienza a incrementar al final de la misma (2).

- Pubertad

La pubertad es una etapa crítica en el desarrollo del ser humano, la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 de inicio en la juventud es extremadamente baja entre los niños prepuberales y rara vez se observa antes de los 10 años de edad; la incidencia aumenta gradualmente en la pubertad, atribuible a la resistencia fisiológica a la insulina característica de la pubertad (15).

La resistencia fisiológica transitoria a la insulina es causada por un aumento de las hormonas contrarreguladoras, que actúan en contra de la acción de la insulina, su objetivo es prevenir la hipoglucemia aumentando la gluconeogénesis, glucogenólisis y disminuyendo el consumo de tejidos periféricos durante el ayuno (16). Se cree que la disminución de la sensibilidad a la insulina en la pubertad está relacionada en parte con niveles más altos de la hormona del crecimiento, una hormona contrarreguladora de la insulina y diabetogénica (2).

A la mayoría de los jóvenes se les diagnostica DM2 después del inicio de la pubertad, la cual se asocia con una disminución fisiológica transitoria de la sensibilidad a la insulina, incluso en niños delgados y sanos (2).

- Dieta infantil.

La ablactación temprana durante la infancia ha sido relacionada con la presencia de trastornos metabólicos en los infantes, así como, como hiperglucemia, mayor índice de resistencia a la insulina e hiperleptinemia (3). El consumo de alimentos ricos en energía, altos en fructosa, rica en calorías, grasas saturadas o trans y carbohidratos se ha relacionado con el desarrollo de DM2 (15).

- Alteraciones en la microbiota intestinal.

Las alteraciones de la microbiota intestinal del infante han sido relacionadas con alteraciones metabólicas. Factores maternos como la obesidad favorecen estas alteraciones en la descendencia. Por otro lado, el uso de antibióticos en el primer año de vida que provoca alteraciones en la microbiota intestinal y conduce el incremento de riesgo de obesidad y alteraciones metabólicas en el infante (8).

- Actividad física y sedentarismo.

La baja actividad física, el aumento del tiempo sedentario y el exceso de tiempo frente a una pantalla también contribuyen a la obesidad, la resistencia a la insulina y el riesgo de diabetes. La actividad física promueve el

uso de la glucosa para obtener energía y mejora la sensibilidad a la insulina. Se ha observado que el tiempo medio de comportamiento sedentario de >500 min u 8 h por día en jóvenes promueve el desarrollo de diabetes (15).

- Hábitos de sueño.

La población pediátrica es particularmente vulnerable a experimentar un sueño insuficiente. El sueño es un componente importante de la salud física y mental de los seres humanos. La falta de sueño se asocia con resistencia a la insulina, aumento de la ingesta de alimentos y alteración de la tolerancia a la glucosa en niños y adolescentes (17).

Se sabe que el sueño en humanos es un período refractario para las hormonas del estrés cortisol, norepinefrina y epinefrina. El eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal regula a la baja estas hormonas del estrés por la noche durante el sueño; sin embargo, si el sueño es insuficiente, resulta en niveles más altos de cortisol durante el día. El cortisol está involucrado en muchos procesos metabólicos, incluida la inhibición de la producción de insulina, por lo que los niveles elevados de cortisol están asociados con la resistencia a la insulina y una mayor necesidad de alimentos densos en energía (17).

- IMC y ganancia de peso durante el crecimiento

Los niños y jóvenes que viven con obesidad también tienen un mayor riesgo de desarrollar DM2 en la edad adulta en comparación con los niños con peso normal, lo que puede contribuir a un mayor riesgo cardiovascular (18).

El peso corporal excesivo en la niñez o la adolescencia a menudo persiste en la edad adulta, lo que aumenta el riesgo de diabetes tipo 2 de aparición temprana (19). La obesidad predispone a DM2 al disminuir la sensibilidad a la insulina en múltiples tejidos (2).

Reportes recientes indican que un mayor peso en todos los períodos de crecimiento al igual que un aumento de peso acelerado en la preadolescencia y la adolescencia tardía, se asocia significativamente con una mayor incidencia de diabetes tipo 2 (19). Dicha asociación ha sido explicada por un acortamiento de la longitud de los telómeros de los leucocitos (LTL) en niños obesos, lo que contribuye a alteraciones metabólicas.

- Factores sociales en la infancia.

Ha sido reportado que un bajo nivel socioeconómico se asocia con un comportamiento dietético poco saludable (20).

Otros factores sociales relacionados con la DM2 pediátrica son los problemas psicológicos (7) particularmente los trastornos depresivos (20) y la ansiedad (7).

### **Estrategias de intervención.**

Un estudio longitudinal a dos años comparó un grupo de adolescentes con cambios en el estilo de vida, dieta, ejercicio y apoyo emocional versus un grupo control solo con dieta y ejercicio, dicho estudio demostró que el acompañamiento emocional mantuvo los cambios en el estilo de vida mientras que el otro grupo presentó abandonos (13).

Ha sido documentado que la principal estrategia de intervención es multidisciplinaria donde se ha visto que intervenciones en cambios en el estilo de vida con aumento de la actividad física, nutrición y modificaciones en el ambiente emocional y acompañamiento de los padres es lo que se necesita para que las modificaciones de conducta permanezcan a lo largo de su vida y que a pesar de la predisposición genética que pudieran tener, se evite o incluso retrase la presentación de la enfermedad (13).

### **Conclusiones.**

Existen múltiples factores de riesgo que pueden estar involucrados en el desarrollo de DM2 de los infantes, comenzando desde el estilo de vida previo a la concepción por parte de los papás, hasta las acciones que se toman en la vida neonatal y en la infancia a lo largo del crecimiento de los niños, es por esto que se debe promover un estilo de vida saludable en cualquier etapa de la vida ya que las estrategias que se tomen a lo

largo de ella, van a generar un impacto en la salud de la descendencia y esto puede permanecer incluso en generaciones posteriores.

## Bibliografía/Referencias

1. Olaiya, M. T., Knowler, W. C., Sinha, M., Kobes, S., Nelson, R. G., Baier, L. J., Muller, Y. L., & Hanson, R. L. (2020). Weight tracking in childhood and adolescence and type 2 diabetes risk. *Diabetologia*, 63(9), 1753–1763. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05165-w>
2. Shah, A. S., Nadeau, K. J., Dabelea, D., & Redondo, M. J. (2022). Spectrum of Phenotypes and Causes of Type 2 Diabetes in Children. *Annual review of medicine*, 73, 501–515. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042120-012033>
3. Dutil, C., Chaput, JP. (2017) Inadequate sleep as a contributor to type 2 diabetes in children and adolescents. *Nutr. Diabetes* 7, e266 . <https://doi.org/10.1038/nutd.2017.19>
4. Saleh, M., Kim, J. Y., March, C., Gebara, N., & Arslanian, S. (2022). Youth prediabetes and type 2 diabetes: Risk factors and prevalence of dysglycaemia. *Pediatric obesity*, 17(1), e12841. <https://doi.org/10.1111/jjpo.12841>
5. Shah, A. S., Zeitler, P. S., Wong, J., Pena, A. S., Wicklow, B., Arslanian, S., Chang, N., Fu, J., Dabadghao, P., Pinhas-Hamiel, O., Urakami, T., & Craig, M. E. (2022). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*, 23(7), 872–902. <https://doi.org/10.1111/vedi.13409>
6. Buttermore, E., Campanella, V., & Priefer, R. (2021). The increasing trend of Type 2 diabetes in youth: An overview. *Diabetes & metabolic syndrome*, 15(5), 102253. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102253>
7. Valaiyapathi, B., Gower, B., & Ashraf, A. P. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Current diabetes reviews*, 16(3), 220–229. <https://doi.org/10.2174/1573399814666180608074510>
8. Batra, V., Norman, E., Morgan, H. L., & Watkins, A. J. (2022). Parental Programming of Offspring Health: The Intricate Interplay between Diet, Environment, Reproduction and Development. *Biomolecules*, 12(9), 1289. <https://doi.org/10.3390/biom12091289>
9. Montgomery, M., Johnson, P., & Ewell, P. (2015). The Presence of Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus in Underserved Preschool Children. *The Nursing clinics of North America*, 50(3), 585–594. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2015.05.011>
10. Kumaran, K., Lubree, H., Bhat, D. S., Joshi, S., Joglekar, C., Yajnik, P., Bhavne, S., Pandit, A., Fall, C. H. D., & Yajnik, C. S. (2021). Birth weight, childhood and adolescent growth and diabetes risk factors in 21-year-old Asian Indians: the Pune Children's Study. *Journal of developmental origins of health and disease*, 12(3), 474–483. <https://doi.org/10.1017/S2040174420000707>
11. Zeng, Y., Wu, Y., Zhang, Q., & Xiao, X. (2022). Non-coding RNAs: The link between maternal malnutrition and offspring metabolism. *Frontiers in nutrition*, 9, 1022784. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1022784>
12. Eberle, C., Fasig, T., Brüseke, F., & Stichling, S. (2021). Impact of maternal prenatal stress by glucocorticoids on metabolic and cardiovascular outcomes in their offspring: A systematic scoping review. *PloS one*, 16(1), e0245386. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245386>
13. Sharp, G. C., & Lawlor, D. A. (2019). Paternal impact on the life course development of obesity and type 2 diabetes in the offspring. *Diabetologia*, 62(10), 1802–1810. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4919-9>
14. Hummel, S., Weiß, A., Bonifacio, E., Agardh, D., Akolkar, B., Aronsson, C. A., Hagopian, W. A., Koletzko, S., Krischer, J. P., Lernmark, Å., Lynch, K., Norris, J. M., Rewers, M. J., She, J. X., Toppari, J., Uusitalo, U., Vehik, K., Virtanen, S. M., Beyerlein, A., Ziegler, A. G., ... TEDDY Study Group (2021). Associations of breastfeeding with childhood autoimmunity, allergies, and overweight: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study. *The American journal of clinical nutrition*, 114(1), 134–142. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab065>

15. Jiang, X., Ma, H., Wang, Y., & Liu, Y. (2013). Early life factors and type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes research*, 2013, 485082. <https://doi.org/10.1155/2013/485082>
16. Kim, S. H., & Park, M. J. (2017). Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*, 22(3), 145–152. <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.3.145>
17. Suebsamran, P., Choenchoopon, H., Rojanasaksothorn, S., Loiha, S., & Chamnan, P. (2016). Association between Alcohol Consumption and Pre-Diabetes among 383,442 Thai Population Aged 15 Years and Older in Ubon Ratchathani: Analytical Cross-Sectional Study. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet*, 99 Suppl 1, S35–S42.
18. (N.d.). Ispad.org. Retrieved July 19, 2023, from <https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2022>
19. Cioana, M., Deng, J., Nadarajah, A., Hou, M., Qiu, Y., Chen, S. S. J., Rivas, A., Banfield, L., Toor, P. P., Zhou, F., Guven, A., Alfaraidi, H., Alotaibi, A., Thabane, L., & Samaan, M. C. (2022). The Prevalence of Obesity Among Children With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, 5(12), e2247186. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.47186>
20. Alustiza, E., Perales, A., Mateo-Abad, M., Ozcoidi, I., Aizpuru, G., Albaina, O., Vergara, I., & en representación del Grupo PRE-STARt Euskadi (2021). Tackling risk factors for type 2 diabetes in adolescents: PRE-STARt study in Euskadi. *Anales de pediatría*, 95(3), 186–196. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2020.11.005>