

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**ANTECEDENTE DE MENARQUIA TEMPRANA COMO
FACTOR DE RIESGO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2
EN MUJERES DE 21 A 50 AÑOS DE EDAD**

TESIS PARA OPTAR EL TITULO DE MEDICO CIRUJANO

AUTOR: LIZZY STEPHANY CHAVEZ ABANTO

ASESOR: PABLO ALBUQUERQUE FERNÁNDEZ

TRUJILLO- PERU

2018

MIEMBROS DEL JURADO:

Dr. Javier Vásquez Alvarado
PRESIDENTE

Dr. Niler Segura Plasencia
SECRETARIO

Dra. Carmen Benites López
VOCAL

Agradecimientos

A mi madre, quien me acompañó durante mi carrera, y ayudó a que mi vida sea menos complicada.

A mi padre, quien estuvo solo durante mis años de estudio, y desde donde estuvo me apoyó incondicionalmente.

A mi siempre amado tío Walter, que fue un ángel en vida, y se convirtió en uno real cuando partió al cielo, por haber pasado su vida alegrándome y ahora iluminando mi camino.

A mi tío Hilario Ramirez Espinoza, que estuvo apoyándome y al pendiente mío durante toda mi carrera profesional.

A mi gran amiga, la Dra. Heidi García Ugaz, quien siempre está para darme una mano y me brindó aquellas enseñanzas que no vienen en los libros.

A Pigigia, mi pequeño que estuvo conmigo por trece años. Y a mi linda Megumi, que llena mi vida de alegría y amor.

A todas las personas que conocí en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, que aportaron muchísimo en la calidad de profesional y persona que ahora soy.

A los miembros del jurado, por permitirme dar un paso más en mi carrera profesional.

Agradecimiento:

Al Doctor

Pablo Albuquerque Fernández

Por su apoyo para la realización de esta tesis

INDICE

RESÚMEN	6
I. INTRODUCCIÓN	8
II. MATERIAL Y MÉTODOS	14
III. RESULTADOS	21
IV. DISCUSIÓN	25
V. CONCLUSIONES	28
VI. RECOMENDACIONES	29
VII. BIBLIOGRAFÍA	30
VIII. ANEXOS	36

RESÚMEN:

OBJETIVOS: Determinar si el antecedente de haber tenido menarquia temprana es factor de riesgo de Diabetes Mellitus en mujeres entre 21 y 50 años de edad .

MATERIAL Y MÉTODOS: Mediante un estudio analítico, observacional, de casos y controles, en el Hospital I Albrecht de Essalud- Trujillo, se estudiaron 600 mujeres, 300 con Diabetes Mellitus tipo 2 (casos) y 300 sin Diabetes Mellitus (controles) para medir riesgo de tener Diabetes Mellitus en adultos por tener el antecedente de menarquia temprana.

RESULTADOS: El 85% de personas con menarquia temprana comparada con 37% que no tenían menarquia temprana presentaron diabetes mellitus tipo 2 en la vida adulta; tamaño del efecto 48%. Además en el análisis bivariado, se encontró que el antecedente de menarquia temprana es factor de riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 en la adultez, OR=9,79(6,09-15,75) P=0.001.

CONCLUSIONES: El antecedente de menarquia temprana es factor de riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2 en la vida adulta.

palabras claves : menarquia temprana, diabetes mellitus tipo 2

ABSTRACT:

OBJECTIVES: To determine if early menarche is risk factor of type 2 diabetes mellitus in women between 21 and 50 years old.

MATERIAL and methods: Through an analytical, observational study, cases and controls at the Albrecht of Trujillo studied 600 women ,300 with diabetes (cases) and 300 without diabetes (controls) for to measure risk of type 2 diabetes mellitus because early menarche

RESULTS: 85% of people with early menarche compared to 37% who did not have early menarche had type 2 diabetes mellitus in adult life; the effect size 48%. In the bivariate analysis, the history of early menarche is risk factor for diabetes mellitus type 2 in adulthood, OR = 9, 79 (6, 09-15, 75) P = 0.000.

CONCLUSIONS: Early menarche was risk factors for type 2 diabetes mellitus in women .

key words: early menarche, type 2 diabetes mellitus.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del Problema

Según la Organización Mundial de la Salud, el año 2012, las enfermedades no transmisibles (ENT) fueron la principal causa de muerte en el mundo (38 millones de personas de un total de 56 millones de muertes)¹. Dentro de las ENT, la diabetes mellitus (DM) sola o como componente del síndrome metabólico, es la principal causa de muerte y morbilidad en el mundo².

La prevalencia mundial de DM, en personas mayores de 18 años, ha aumentado del 4,7% en 1980 al 8,5% en 2014. Se estima que en 2012 la diabetes fue la causa directa de 1,5 millones de muertes, y que otros 2,2 millones de muertes eran atribuibles a la hiperglucemia. Aproximadamente la mitad de las muertes atribuibles a la hiperglucemia tienen lugar antes de los 70 años de edad. La prevalencia de diabetes mellitus en el Perú se estima en 5,5 %³⁻⁵.

La DM es una enfermedad metabólica, producida por disminución en la producción, secreción o insensibilidad de los órganos blanco a la hormona pancreática insulina. Se clasifica en cuatro tipos: 1. La DM tipo 1, en 5% de los casos y es causada por daño autoinmune de los islotes pancreáticos que afecta la producción de insulina. 2. La DM tipo 2, que ocurre en el 90% de los casos, debido a una relativa insensibilidad multifactorial a la insulina, 3. La diabetes gestacional, que se presenta en 2 a 5% de todos los embarazos y 4. Otros tipos poco frecuentes relacionados con síndromes genéticos, cirugía, medicamentos, malnutrición, infecciones y enfermedad de otro tipo⁶⁻⁸.

La menarquia o primer sangrado menstrual es el evento final de la secuencia normal del desarrollo puberal en la niña ,que se inicia con la telarquia o crecimiento mamario y la pubarquia o desarrollo del vello pubiano La menarquia se presenta en el estadio IV o V de Tanner. La presentación de la menarquia es precedida por los cambios hormonales de la pubertad dependientes del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. La edad de presentación de la menarquia es uno de los más importantes datos de la maduración sexual femenina Cuando la menarquia se presenta antes de los 11 años se llama “temprana”^{9,10}

Estudios recientes han reportado que existe una tendencia mundial de presentación más temprana de la pubertad. Entre los factores no genéticos determinantes de la edad de aparición de la menarquia (EAM), son importantes: la edad de la menarquia materna, la ganancia de peso materna durante la gestación, la presencia de diabetes gestacional y el peso al nacer^{11,12}.

.Los estudios del genoma humano han encontrado que los genes explican solamente el 2.7% de la variabilidad en la edad de presentación de la menarquia además se ha encontrado que existe una causalidad compartida de genes involucrados en el tiempo de la pubertad y la presentación de la adiposidad, lo que aunado a los datos epidemiológicos sugieren la existencia de una fisiopatología común de ganancia de peso en la infancia temprana, talla incrementada en la infancia ,pubertad temprana y adiposidad aumentada en la adultez^{15,16}.

Entre los factores externos el índice de masa corporal (IMC) elevado, se asocia con una pubertad más temprana en las niñas. Las relaciones entre IMC elevado y el inicio de la pubertad, pueden estar mediadas por varios factores, incluyendo la leptina, kisleptina y cambios en las hormonas sexuales^{13,14}. La obesidad infantil podría acelerar la pubertad femenina y retrasar o acelerar la masculina¹⁷. En niñas los cambios hormonales asociados al sobrepeso pueden asociarse a la edad de la menarquia y el régimen catamenial^{18,19}.

Wilson et al. (2015)²⁰, estudiaron 54 mujeres sanas entre 20-30 años de edad. Los participantes fueron clasificados en tres grupos según la edad de la menarquia temprana (≤ 11.0 años; $n=13$), promedio (>12.0 y ≤ 13.0 años; $n=28$) y tardía (≥ 14.0 años, $n=13$). La menarquia temprana se asoció con resistencia a la insulina ($p = 0.015$), con aumento de peso ($p = 0,001$), IMC ($p = 0.002$), grasa corporal total ($p = 0.049$) y obesidad central ($p = 0.020$). La resistencia a la insulina es mayor en menarquia temprana (5.5×10^{-4} mU/l) que el grupo promedio (8.0×10^{-4} mU/l), $p = 0.021$) y tardía ($8,6 \times 10^{-4}$ mU/l), $p = 0.033$).

Dreyfus²¹ et al.(2015), estudiaron una cohorte de 2583(1333 mujeres afroamericanas y 1250 de raza blanca) seguidas por 25 años (1985-2011). Después del ajuste de índice de masa corporal, por cada año de menor edad de menarquia se asoció con mayor glicemia ($\pm 0,34$ 0,11 mg/dL, $p = .002$), y mayor riesgo de hiperglicemia en ayunas (cociente de riesgo = 1.13, IC 95%: 1.04-1.20).

Glueck et al. (2015)²², efectuaron un estudio prospectivo en 400 mujeres entre 9 y 28 años de edad. La presencia de menarquia temprana se asoció a resistencia a la insulina con aumento del riesgo relativo en adultos con edades entre 20 y 28 años de 2.4%.

Day et al.(2015)²³ ,estudiaron 250,037 mujeres. En modelos ajustados para nivel socioeconómico e IMC, la menarquia temprana fue asociada con alto riesgo de DM tipo 2 ($p < 0.05$), angina pectoris ($p < 0.01$) e hipertensión arterial esencial ($p < 0.01$)

Janghorbani et al.(2015)²⁴ , efectuó una revisión sistemática para ver la relación entre menarquia temprana y DM tipo 2. Se estudiaron 10 estudios primarios en EUA y Europa incluyendo 315,428 participantes y 22,085 casos de DM tipo 2. Las mujeres con menarquia temprana tuvieron un mayor riesgo de DM tipo 2, RR = 1.22 IC 95% (1.17, 1.28)].

Mueller et al.²⁵ estudiaron 8,075 mujeres de 35-74 años en Brasil, en el Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). La edad de la menarquia fue < 11 años (menarquia temprana) en el grupo casos vs. 13-14 años en el grupo control. Encontraron mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en el grupo casos OR = 1.34; 95% CI: 1.14-1.57 .Después de ajustar para factores sociodemográficos, educación sobre la diabetes materna y paterna y el peso al nacer, esta diferencia del riesgo persiste.

Elks et.al.,²⁶ estudiaron mediante un diseño de casos y controles, de 12,403 pacientes con DM tipo 2 y 16,154 controles. Las mujeres con menarquia temprana (<11 años), tuvieron 70% más de incidencia de Diabetes Mellitus tipo 2; OR= 1.70; IC 95% 1.49-1.94; P < 0.001).

Pierce et al. (2015),²⁷ analizaron la cohorte británica de nacidos el año 1946, edades entre 24 y 53 años. Encontró una relación inversa entre edad de la menarquia y diabetes mellitus RR = 0.73 por año de edad de la menarquia (IC 95% 0.56-0.96), P = 0.03. Se concluye que menarquia temprana se asocia a mayor riesgo de DM especialmente del tipo 2 en la vida adulta.

Hacemos este proyecto motivados por la alta prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en nuestro medio, sumado a la falta de estudios suficientes que relacionen datos de la maduración sexual con la ocurrencia de diabetes mellitus en nuestro país. La mayoría de estudios sugieren que la DM tipo 2, es una enfermedad en adultos asociada al sobrepeso-obesidad, y se ha observado que la menarquia temprana se asocia a obesidad durante la adolescencia, por lo que este trabajo puede brindar luces acerca de esta probable relación. Si consideramos que en el mundo existe una tendencia a presentarse la pubertad más temprano por influencia de la creciente epidemia de obesidad infantil, al concluir este trabajo podría servir para plantear estrategias tendientes a controlar la obesidad y disminuir la menarquia temprana. El presente trabajo, podría aportar conocimiento científico y en las personas, que podrían beneficiarse de estrategias para manejar y evitar la obesidad en la adolescencia y así disminuir la incidencia de DM2 de tan alta prevalencia y riesgo de morbimortalidad.

1.2. Formulación del Problema Científico

¿Es el antecedente de menarquia temprana factor de riesgo de presentación de diabetes mellitus tipo 2 en mujeres de 21 a 50 años de edad que se atienden en el Hospital I Albrecht ESSALUD de Trujillo el año 2018?

1.3. Hipótesis

Ho: El antecedente de menarquia temprana no es factor de riesgo de presentación de diabetes mellitus tipo 2 en mujeres de 21 a 50 años de edad.

Ha: El antecedente de menarquia temprana es factor de riesgo de presentación de diabetes mellitus tipo 2 en mujeres de 21 a 50 años de edad.

Objetivos

- Objetivo General

- Determinar si el antecedente de menarquia temprana es factor de riesgo de presentación de diabetes mellitus tipo 2 en adultos.

- Objetivos Específicos

- Determinar la frecuencia de antecedente de menarquia temprana en personas con diabetes mellitus tipo 2.
- Determinar la frecuencia de antecedente de menarquia temprana en personas que no tienen diabetes mellitus tipo 2.
- Comparar la frecuencia del antecedente de menarquia temprana en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2.

II.MATERIAL Y MÉTODOS:

-Población Diana o Universo:

Mujeres de 21 a 50 años de edad que son atendidos en el Hospital I Albrecht ESSALUD de Trujillo.

-Población de Estudio:

Subconjunto de la población diana que cumple con los criterios de selección.

a) Criterios de inclusión CASOS:

Mujeres de 21 a 50 años de edad, que acuden entre Abril y Mayo del año 2018 al Hospital Albrecht y que tienen diabetes mellitus, diagnóstico efectuado por médico o que toman medicamentos para DM, que firman el consentimiento informado y que responden la encuesta para determinar la edad de la menarquia.

b) Criterios de inclusión CONTROLES:

Mujeres de 21 a 50 años de edad, que acuden entre Abril y Mayo del año 2018 al Hospital Albrecht y que no tienen diabetes mellitus, que firman el consentimiento informado y que responden la encuesta para determinar la edad de la menarquia.

c) Criterios de exclusión: Mujeres con hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipogonadismo y/o hipopituitarismo. Presencia de malformaciones congénitas severas del aparato reproductivo. Nivel educativo o intelectual que no le permite responder la encuesta. Personas que no recuerdan la edad de su menarquia.

Muestra:

- **Unidad de análisis:**

Estará constituido por las mujeres encuestadas.

- **Unidad de muestreo:**

Estará constituido por las encuestas de las mujeres entrevistadas.

- **Tamaño muestral :** Por tratarse de un estudio de casos y controles emplearemos la siguiente fórmula²⁸:

$$N = (Z\alpha + Z\beta)^2 \cdot P \cdot (1-P) \cdot (r+1) / D^2 r$$

Donde: $Z\alpha^2 = 1.96^2$ (para una probabilidad del 95%)

$Z\beta^2 = 0.84^2$ (para una potencia del estudio del 80%)

$P_1 = 0.7$ $OR = 1.7$ según Elks²⁶

$p_2 = 0.7 / RR = 0.41$

Reemplazando:

$$n = \frac{(1.96 + 0.84)^2 \cdot 0.55 \cdot (0.45)(2)}{(0.05)^2 \cdot 1}$$

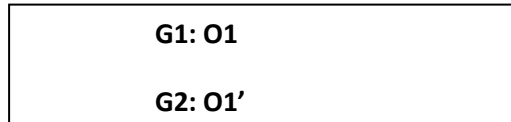
$n = 300$ personas con diabetes mellitus 2 y 300 personas sin diabetes mellitus tipo 2.

Métodos de selección: El tipo de muestreo a emplear fue no aleatorizado²⁹.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Tipo de estudio: El tipo de estudio es observacional, analítico, de casos y controles³⁰

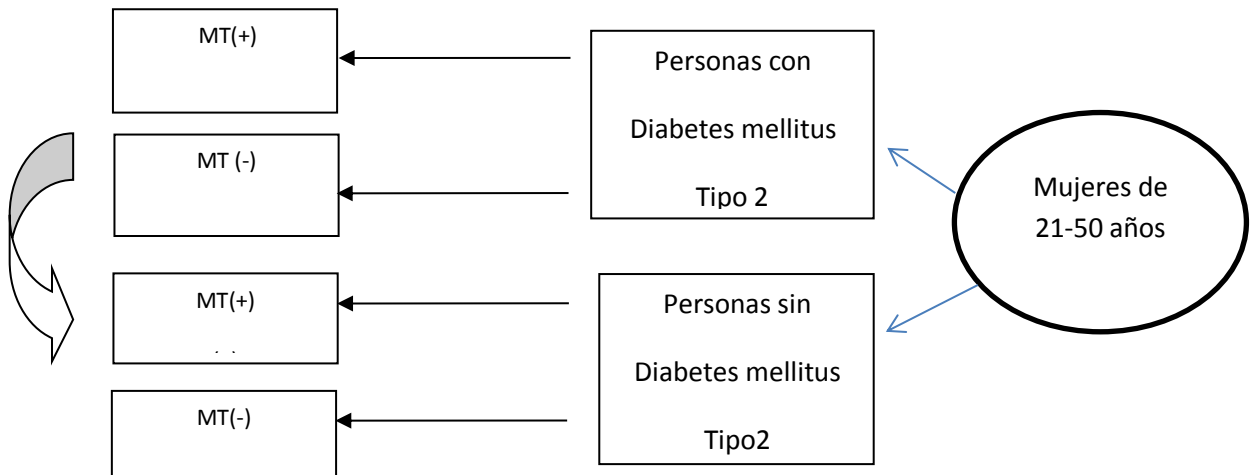
Diseño Específico:



Dónde:

- G1. Personas con diabetes mellitus tipo 2.
- G2: Personas sin diabetes mellitus tipo 2.
- O1 y O1': Presencia de menarquia temprana

Lo que corresponde al siguiente esquema



VARIABLES:

.Descripción de las variables y escalas de medición

Variables	Enunciado de Variables	Tipo de Variable	Escala	Indicador	Índice
Independiente	Menarquia Temprana	Cualitativa	Nominal	Encuesta	SI NO
Dependiente	Diabetes mellitus 2	Cualitativa	Nominal	Encuesta	SI NO

Operacionalización de las variables:

-Menarquia Temprana:

Presencia del primer sangrado menstrual antes de los 11 años de edad³¹. En nuestro trabajo hay 2 grupos; los que tuvieron menarquia antes de los 11 años de edad y el segundo con presentación de la menarquia entre 11 a 15 años.

-Diabetes mellitus tipo 2:

La Diabetes Mellitus (DM) es un conjunto de enfermedades metabólicas de etiología y clínica heterogénea, caracterizadas por hiperglucemia como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la misma, o ambas. Se caracteriza por un trastorno en el metabolismo de los hidratos de carbono, en el cual la glucosa no puede entrar en las células del organismo para ser utilizada, y por lo tanto permanece en la sangre, en elevadas concentraciones³².

El paciente debe cumplir con alguno de los siguientes criterios, lo que debe ser confirmado en otra oportunidad para asegurar el diagnóstico.

1. Glicemia (en cualquier momento) ≥ 200 mg/dl, asociada a síntomas clásicos (poliuria, polidipsia, baja de peso).
2. Dos o más glicemias ≥ 126 mg/ dl en ayunas.
- 3.-Respuesta a la sobrecarga a la glucosa alterada con una glicemia a los 120 minutos post sobrecarga ≥ 200 mg/dl.
- 4.- HBA1C $> 6,5$ %

PROCEDIMIENTOS:

En los ambientes de Hospital Albrecht ESSALUD de Trujillo se captaron a las mujeres a encuestar. A las mujeres que cumplen los criterios de selección se les entrevista cara a cara durante al menos 10 minutos, previo consentimiento informado y después de explicar la naturaleza del estudio y la garantía de la intimidad de los datos. Luego los datos son vaciados en la hoja de toma de datos diseñado para tal fin. Los datos obtenidos desde la hoja de toma de datos son editados en un archivo del paquete estadístico SPSS-21.0 para su procesamiento

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

El procesamiento de la información fue automático y se utilizó una computadora con el Paquete estadístico SPSS-25.0

- **Estadística Descriptiva:** En la presente investigación se utilizaron las medidas descriptivas de resumen: las medidas de tendencia central y las medidas de dispersión como la desviación estándar. Además se elaboraron tablas de doble entrada³⁴. Se presentaron los cuadros comparativos y los gráficos pertinentes.

- **Estadística Inferencial:** Se utilizó en el análisis estadístico para las variables cualitativas independientes y dependientes categórica; el estadígrafo Chi cuadrado³⁵. Para medir la diferencia de medias entre la edad de la menarquia se empleó el test de la t. La significancia se mide según cada estadígrafo para un p menor o igual a 0.05.

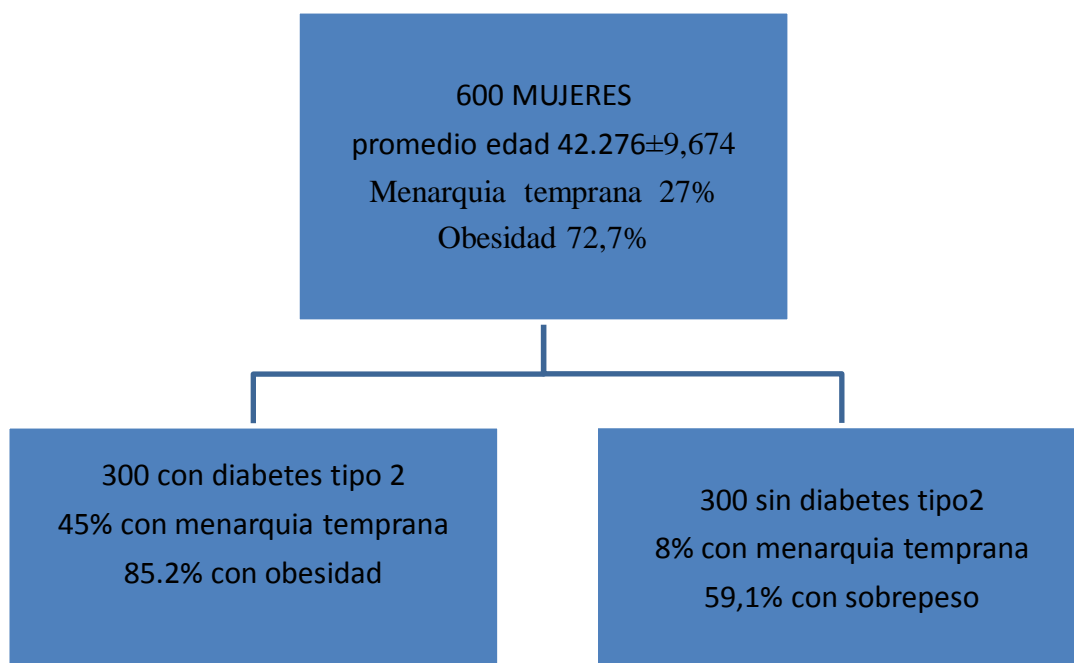
-**Estadígrafos propios del estudio:** Por ser un estudio de casos y controles se calculó el ODDS RATIO³⁶.

ASPECTOS ÉTICOS:

En la investigación se respetaron los requisitos establecidos en la Declaración de Helsinki³⁷ en los artículos siguientes. Art.8: Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación. Art. 24: Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal. Art. 25: La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria.. Art. 31: El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente. También se observó la Ley General de Salud LEY N° 26842³⁸, Art. 15 Toda persona, usuaria de los servicios de salud, tiene derecho al respeto de su personalidad, dignidad e intimidad y a exigir la reserva de la información relacionada con el acto médico y su historia clínica, con las excepciones que la ley establece; Art. 25: Toda información relativa al acto médico que se realiza, tiene carácter reservado; así como el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú³⁹. Art 63: Que se respete la confidencialidad del acto médico y del registro clínico. Art 89: El médico debe mantener el secreto profesional para proteger el derecho del paciente a la confidencialidad de los datos que le ha proporcionado, no debiendo divulgarlos, salvo expresa autorización del paciente.

III.RESULTADOS:

1. Gráfico No1 : Características de la población:



Se estudiaron 600 mujeres entre 21 y 51 años de edad, promedio de edad de la menarquia $42.27 \pm 9,67$ años de edad, 300 con DM2 (casos) y 300 sin DM2 (controles). Tuvieron menarquia temprana 45% en el grupo casos y 8% en el grupo controles. Tuvieron obesidad 85,2% en el grupo casos y 59,1% en el grupo controles.

Tabla No 1:

Características generales de los pacientes incluidos en el estudio en el Hospital Albrecht de Trujillo durante el periodo Abril – Mayo 2018

Variables	DM tipo 2 (n=300)	No DM tipo 2 (n=300)	OR	IC 95%	Valor P
Edad	45,99 ±8,12	38,56± 4,59	0,928	0,908 – 0,949	0.00
IMC	29.98± 4,63	26.54± 4,62	1,46	0,981- 2,190	0.062
Menarquia temprana	138 (46%)	24 (8%)	1,247	1,059- 1.469	0,008

FUENTE: HOSPITAL ESSALUD I ALBRECHT DE TRUJILLO – Archivo historias clínicas Abril – Mayo 2018

Tabla No2: Menarquia temprana como factor de riesgo de diabetes mellitus 2

Menarquia	DM tipo 2		Total	OR	P
Temprana	SI	NO			
SI	138 (85%)	24	162	9,79 (6,09-15,75)	0.001
NO	162 (37%)	276	438		
Total	300	300	600		

El 85% de personas con menarquia temprana comparada con 37% que no tenían menarquia temprana presentaron diabetes mellitus 2 en la vida adulta ;tamaño del efecto 48%.

En el análisis bivariado el antecedente de menarquia temprana es factor de riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 en la adultez ,OR=9,79(6,09-15,75) P=0.001.

Gráfico No 2: Menarquia temprana como factor de riesgo de Diabetes mellitus tipo 2

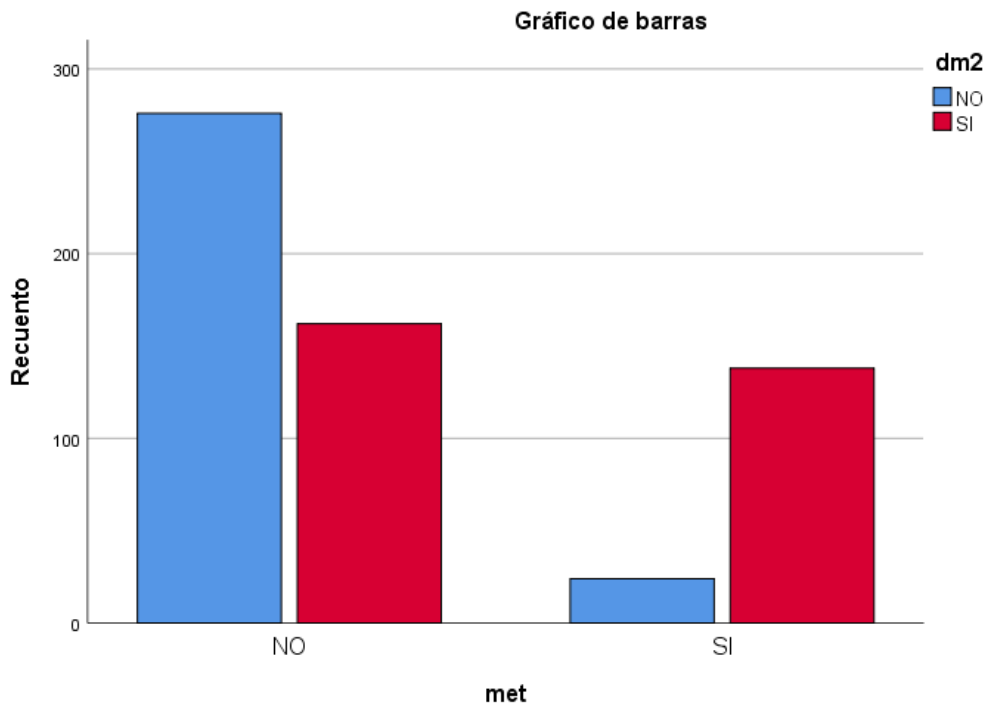


Tabla 3 : Anàlisis multivariado de factores independientes asociado a Diabetes mellitus tipo 2

Variables	B	Wald	Valor p	ORa	IC 95%
Menarquia temprana	2,30	38,36	0,001	9,94	4,81- 20,56
Edad	0,07	21,98	0,001	1,07	1,04-1,11
IMC	0,09	8,43	0,004	1,10	1,03- 1,17

IV.DISCUSIÓN:

La prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 se ha incrementado marcadamente en las últimas décadas tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. De acuerdo a la IDF (International Diabetes Federation) el número de pacientes diabéticos es de 415 millones en el año 2015 (cifra que había sido previamente estimada para el año 2030) y se calcula que llegaría a 642 millones en el 2030: considerando que la Diabetes Mellitus tipo 2 es el principal factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, que es a su vez, la principal causa de muerte en el mundo. Conocer acerca de los factores de riesgo de la Diabetes Mellitus es importante para realizar programas de prevención, además de un diagnóstico y tratamiento precoz de esta enfermedad⁴³. Dentro de los factores fisiológicos asociados a Diabetes Mellitus se encuentra el de la Menarquia temprana. Estudios acerca del tiempo de presentación de la pubertad y por tanto de su evento final: la menarquia, ha demostrado que se presenta en edades más tempranas en el mundo, esto puede llegar a ocurrir por factores endógenos y exógenos, en este último se encuentra con mayor frecuencia el sobrepeso/obesidad de la población pediátrica. Los cambios puberales se presentan de manera secundaria a la activación de mecanismos neuro-endocrinos de gran complejidad, en donde lidera el sistema nervioso central en una cascada de señales, en la que participan genes y factores de transcripción perfectamente jerarquizados, así como células gliales, neurotransmisores, sensores periféricos de reserva energética, condicionantes atmosféricos, contaminantes ambientales, etc. Como evento final, las neuronas próximas al núcleo arcuato del hipotálamo secretan la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la cual actúa en la

adenohipófisis produciendo la liberación de LH nocturna y posteriormente de FSH, luego estos picos aparecen durante el día; la gónada responde produciendo los esteroides sexuales, los cuales son responsables de todos los cambios físicos propios de la pubertad, así como la maduración de las epífisis y el crecimiento longitudinal ⁴⁴. Se ha llegado a realizar este estudio para conocer si en nuestra realidad, el antecedente de la ocurrencia temprana de la menarquia puede asociarse al desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2. Este estudio presenta los resultados efectuados en el Hospital Essalud I – Albretch de la ciudad de Trujillo, de nivel primario de atención, el cual cuenta con un programa de Enfermedades no transmisibles donde se atienden 3211 pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 en el presente año.

Se estudiaron 600 mujeres, 300 con Diabetes mellitus tipo 2 (casos) y 300 sin Diabetes mellitus (controles) para medir riesgo de tener diabetes mellitus, por tener el antecedente de menarquia temprana (MT) en mujeres adultas que son atendidas en el Hospital I Albrecht de Trujillo. Encontramos que el antecedente de menarquia temprana es más frecuente en el grupo casos (con Diabetes mellitus tipo 2), que en el grupo control (sin Diabetes mellitus) con un tamaño del efecto 48%; el análisis bivariado encuentra al antecedente de menarquia temprana como factor de riesgo de presentar Diabetes mellitus tipo 2 en la adultez y mediante análisis de regresión logística multinomial dicho antecedente es factor de riesgo. Estos resultados son similares a los reportados por Day²³ quien encontró alto riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2 ($p < 0.05$) controlando el IMC como variable de confusión, también Elks²⁶ que mediante un diseño de casos y controles encontró que las mujeres con menarquia temprana (<11 años), tuvieron 70% más de incidencia de Diabetes Mellitus tipo 2; OR= 1.70; IC 95%

1.49-1.94; $P < 0.001$). La mayoría de estudios, como el de Sumi⁴⁰ en Japón (2018) y Won⁴¹ en Corea, encuentran que el riesgo de diabetes por la Menarquia Temprana puede deberse al aumento de la grasa corporal por lo que evaluar esta variable como variable de confusión es importante ya que la obesidad y el IMC se asocian también a la ocurrencia de Menarquia Temprana.

En nuestro estudio encontramos que la obesidad es un factor asociado a menarquia temprana y diabetes mellitus por lo que considerando que nuestro estudio que es del tipo retrospectivo de casos y controles tiene estas limitaciones para poder concluir sobre causalidad de las variables independientes, consideramos que un estudio prospectivo de cohortes es la tarea pendiente que plantea este trabajo.

Además se presentaron otras limitaciones como el sesgo de selección, ya que se tuvo la dificultad de que el grupo control estuvo conformado por pacientes que acuden al consultorio externo del hospital y por lo tanto podrían presentar alguna patología aún no diagnosticada que pueda convertirse en una variable confusora de nuestro análisis. Por otro lado, como una limitación propia de los estudios de casos y controles, no se permite controlar la calidad de la variable independiente, en este caso la Menarquia temprana, en donde hemos asumido que los datos de la edad de la menarquia brindados por las pacientes contienen una información válida y confiable.

También se debe tomar en cuenta la presencia de variables confusoras como el sedentarismo, la presencia de antecedentes familiares de Diabetes Mellitus tipo 2, además de la presencia de obesidad secundaria a otros factores endocrinológicos como el hipotiroidismo o ginecológicos como el síndrome de ovario poliquístico, lo cual no fue evaluado en nuestro estudio.

V. CONCLUSIONES:

1. El antecedente de menarquia temprana es factor de riesgo de diabetes mellitus 2 en la vida adulta.

VI. RECOMENDACIONES:

Como consecuencia de este trabajo recomendamos lo siguiente:

- La asociación observada debería tomarse en cuenta como base para desarrollar estrategias de prevención y conductas de vigilancia de los factores etiológicos de la menarquia temprana, como son la obesidad infantil y pubertad precoz, con la finalidad de reducir la prevalencia e incidencia de Diabetes Mellitus tipo 2.
- Recomendamos corroborar los hallazgos identificados en nuestro estudio, por medio de la aplicación de nuevos estudios multicéntricos con mayores muestras poblacionales y prospectivos.

VII. BIBLIOGRAFÍA:

1. OMS: Diabetes..Nota descriptiva. Noviembre de 2016.disponible en: www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs312/es/ - 41k.
2. Balakumar P , Maung-T K , Jagadeesh G .La prevalencia y la prevención de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus. Pharmacol Res. 2016 ; 113 (Pt A): 600-609. doi: 10.1016 / j.phrs.2016.09.040. Epub 2016 30 de Sep.
3. Consenso Peruano sobre Prevención y tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2,Síndrome metabólico y diabetes gestacional -2014.pp7 .
4. Garmendia-Lorena F. Los retos actuales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo2 .Diagnóstico.2013;52(1):27-32.
5. Li R, Zhang P, Barker LE, Chowdhury FM, Zhang X. Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: a systematic review. Diabetes Care 2010;33:1872–1894.
6. Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus The Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus Journal of Diabetes Investigation Volume 1 Issue 5 October 2010.
7. Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (R.M N° XXXX-XXX/MINSA) Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Daños No Transmisibles - Lima.Ministerio de Salud, 2014.

8. Sociedad Peruana de Endocrinología “Guía peruana de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2- 2008”. 1ª ed. Editorial Forma e Imagen, Lima-Perú pp20.
9. Biro FM, Kiess W. Contemporary Trends in Onset and Completion of Puberty, Gain in Height and Adiposity. *Endocr Dev.* 2016;29:122-33. doi: 10.1159/000438881. Epub 2015 Dec 17.
10. Solorzano B and McCartney Ch. Obesity and the pubertal transition in girl and boys. *Reproduction.* 2010 ; 140(3): 399–410. doi:10.1530/REP-10-0119.
11. Bordini B, Rosenfield R. Pediatrics in Review Normal Pubertal Development: Part I: The Endocrine Basis of Puberty Part 1. *Pediatrics in Review.* 2011; 32(6)
12. Prentice P, Viner R. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2013 Aug;37(8):1036-43. doi: 10.1038/ijo.2012.177. Epub 2012 Nov 20.
13. Sørensen K, Juul A. BMI percentile-for-age overestimates adiposity in early compared with late maturing pubertal children.. *Eur J Endocrinol.* 2015 Aug;173(2):227-35. doi: 10.1530/EJE-15-0239. Epub 2015 May 15.
14. Pubertad precoz y pubertad retardada. Fuentes –Castello M. Vargas F. En :Lopez J, García B, ed. Panamericana. 1ª ed. Madrid, 2013. 59-61.
15. Muñoz MT, Pozo J. Pubertad normal y sus variantes. *Pediatr Integral* 2011; XV (6): 507-18.

16. Rodríguez F. Pubertad normal femenina. En: Diéguez C, Yturriaga R. Actualizaciones en endocrinología. Pubertad. Madrid: McGraw-Hill, 2006; 1-10.
17. Pubertad Normal. F. Ugarte. En "Pediatria Meneghello". J. Meneghello R, E Fanta N, E Paris M, TF Puga. 5a Ed. Tomo 2. Edit. Médica Panamericana 1997; pp. 1895-1901.
18. Yermachenko A, Dvornyk V. Nongenetic determinants of age at menarche: a systematic review. *Biomed Res Int.* 2014;2014:371583. doi: 10.1155/2014/371583. Epub 2014 Jun 23.
19. Marcovecchio M, Chiarelli F. Obesity and growth during childhood and puberty. *World Rev Nutr Diet.* 2013;106:135-41. doi: 10.1159/000342545. Epub 2013 Feb 11.
20. Wilson D, Derraik J, Rowe D, Hofman P, Cutfield W. Earlier Menarche Is Associated with Lower Insulin Sensitivity and Increased Adiposity in Young Adult Women. *PLoS One.* 2015 Jun 10;10(6):e0128427. doi: 10.1371/journal.pone.0128427. eCollection 2015.
21. Dreyfus J, Jacobs D, Mueller N, Schreiner P, Moran A, Carnethon M, et al. Age at Menarche and Cardiometabolic Risk in Adulthood: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *J Pediatr.* 2015 ;167(2):344-52.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.04.032. Epub 2015 May 9.
22. Glueck C, Wang P, Woo J, Morrison J, Khoury P, Daniels S. Adolescent and young adult female determinants of visceral adipose tissue at ages 26-28 years. *J Pediatr.* 2015 ;166(4):936-46.e1-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.030. Epub 2015 Jan 29.

23. Day F, Elks C, Murray A, Ong K, Perry J. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study. *Sci Rep.* 2015 Jun 18;5:11208. doi: 10.1038/srep11208.
24. Janghorbani M, Mansourian M, Hosseini E. Systematic review and meta-analysis of age at menarche and risk of type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2014 Aug;51(4):519-28. doi: 10.1007/s00592-014-0579-x. Epub 2014 Mar 27.
25. Mueller N, Duncan B, Barreto S, Chor D, Bessel M, Aquino E. Earlier age at menarche is associated with higher diabetes risk and cardiometabolic disease risk factors in Brazilian adults: Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Jan 16;13:22. doi: 10.1186/1475-2840-13-22.
26. Elks C, Ong K, Scott R, van der Schouw Y, Brand J, Wark P, et al. Age at menarche and type 2 diabetes risk: the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care.* 2013 Nov;36(11):3526-34. doi: 10.2337/dc13-0446.
27. Pierce M, Kuh D, Hardy R. The role of BMI across the life course in the relationship between age at menarche and diabetes, in a British Birth Cohort. *Diabet Med.* 2012 May;29(5):600-3. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03489.x.
28. 11. Cockram CS, Lee N. Diabetes and Infections. In: Holt R, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein B, eds. *Textbook of Diabetes*, 4th edn. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010.
29. 12. Grotzke M y Jones Robert : Diabetes mellitus en Endocrinología – Secretos de McDermott M. 5ª edición 2010. Elsevier, Barcelona, España. pp:9

30. Kliegman.Taylor D.Introduction to research methods.session1.Basis study design pp9. Ver en:
<http://www.austin.org.au/Assets/Files/Session%201%20-%20Research%20Design.pdf>.www.austin.org.au
31. Lolas F. Aspectos éticos de la Investigación biomédica.Conceptos frecuentes en las normas escritas Rev Med Chile 2011;139:680-684.
32. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials. 3 rd. ed. New York: Springer Verlag; 1998.
33. Hennekens CH., Buring JE. Epidemiology in Medicine. Boston : Little Brown and Company; 1987.
34. Hulley SB, Cummings Sr. Designing clinical research. 2 nd. ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
35. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992 ; 268: 2420-5.
36. Pita S,Pértegas. Estudio de cohortes.Cad Aten Primaria.2013;10:120-124
37. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para la investigación biomédica..<http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
38. Ley General de Salud 20268462. disponible en www.minsa.gob.pe/porta1web/01institucional/institucion_1.asp?sub5=5
- 39.Código de Etica y Deontología - Colegio Médico del Perú.disponible en:www.cmp.org.pe/
40. Sumi A, Iwase M, Nakamura U, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, et al. Impact of age at menarche on obesity and glycemic control in Japanese patients with

type 2 diabetes: Fukuoka Diabetes Registry. *J Diabetes Investig.* 2018 Mar 25. doi: 10.1111/jdi.12839.

41. Won JC, Hong JW, Noh JH, Kim DJ. Association Between Age at Menarche and Risk Factors for Cardiovascular Diseases in Korean Women: The 2010 to 2013 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(18):e3580. doi: 10.1097/MD.0000000000003580.

42. Rachoń D, Teede H. Ovarian function and obesity--interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Mar 25;316(2):172-9. doi: 10.1016/j.mce.2009.09.026. Epub 2009 Oct 7.

43. Li P, Shan Z, Zhou L, Xie M, Bao W, Zhang Y, Rong Y, Yang W, Liu L. Parity and risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* (2016) 175, R231–R245. doi: 10.1530/EJE-16-0321.

44. Marcos Salas MV, Ibáñez Toda L. Pubertad precoz y pubertad adelantada. En AEPap ed. *Curso de Actualización Pediatría 2015*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015. p. 95-105

ANEXO N° 1

ANEXO N° 1 : PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

- Ficha N°
- Grupo..... Diabetes mellitus.....si.....no.....
- EDAD.....AÑOS.....MESES.....
- PESO.....TALLA.....IMC.....
- SOBREPESO.....SI.....NO.....
- EDAD DE LA MENARQUIA.....AÑOS.....MESES.....:
- Menarquia tempranasi.....no.....

ANEXO N°2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo: Con DNI:..... Estoy de acuerdo en participar como sujeto colaborador en la Investigación que lleva como título: “MENARQUIA TEMPRANA COMO FACTOR DE RIESGO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE 21 A 50 AÑOS DE EDAD”; que está realizando la Bachiller en Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego: Lizzy Stephany Chávez Abanto con ID: 000087867.

Se me ha informado que este estudio es para conocer si la menarquia es un factor de riesgo de diabetes mellitus 2 en mujeres.

Entiendo que responderé una encuesta que no va a durar más de 30 minutos y mis respuestas serán confidenciales, además mi información no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento.

He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona.

Al finalizar este estudio tendré acceso a la información y resultados obtenidos a partir de este.

Dejo en claro que si acepto participar en este estudio es de forma voluntaria y al firmar este consentimiento no voy a perder mis derechos legales.

Firma participante

firma investigador

Trujillo.....de.....del 2018

[Annu Rev Public Health](#). 2016;37:33-46. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031914-122606.
Epub 2016 Jan 18.