

Alimentació precoç i risc d'obesitat

Ricardo Closa



“estimulos metabólicos durante periodos críticos o sensibles del desarrollo, pueden tener efectos o consecuencias a largo plazo sobre el organismo y la salud posterior”

Dörner G. Perinatal hormone levels and brain organization. In: Stumpf WE, Grant LD (eds) Anatomical neuroendocrinology. Basel, Karger 1975:245-52



Programación precoz
(“early programming or metabolic programming”)



“El tamaño que puede esperarse que alcancen los animales desnutridos en diferentes estados de su desarrollo cuando son rehabilitados, depende del estado de desarrollo que tenían cuando fueron sometidos a la desnutrición.”

Widdowson EM et.al. *Proc Roy Soc, Lon.* 158, 329-342 (1963)



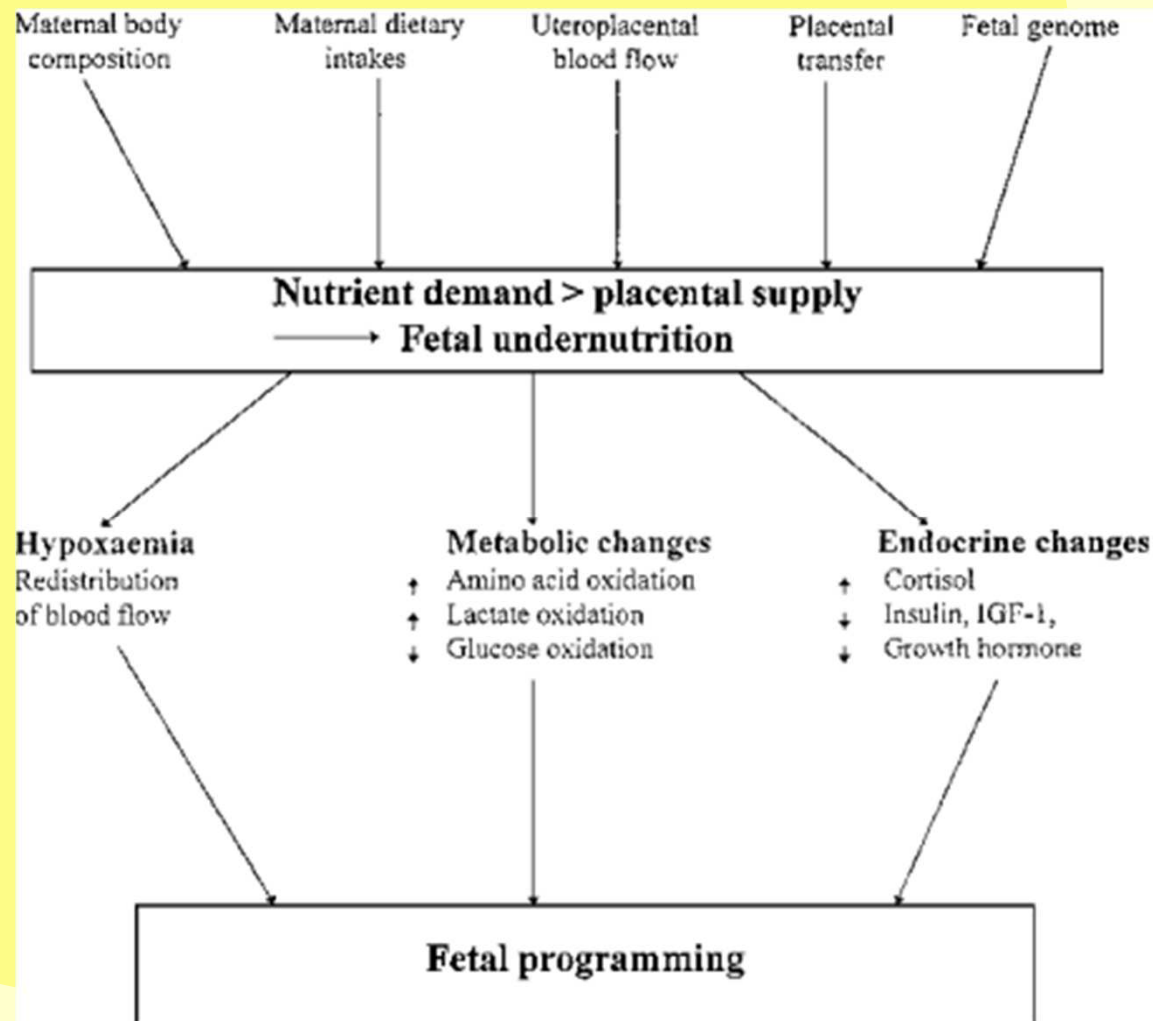
Programación nutricional precoz
(“early nutritional programming”)

■ R E V I E W

In utero programming of chronic disease

D. J. P. BARKER

MRC Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton General Hospital, Southampton, SO16 6YD, U.K.



Obesidad Infantil



EPIDEMIAS GLOBALES



**Patrón de crecimiento
precoz excesivo**



RIESGO DE OBESIDAD POSTERIOR

Toschke AM, et.al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158 (5): 449-452
Baird J et.al. *Br Med J*; 2005; 331(7522): 929-931
Monteiro POA et.al. *Obes Rev* 2005; 6(2): 143-154
Ong KK et.al. *Acta Paediatr* 2006; 95(8): 904-908

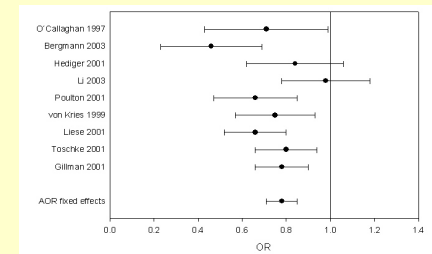


- **Los niños alimentado con leche materna muestran ganancias de peso inferiores durante la infancia.**

- Dewey KG. *Biol Neonate* 1998; 74(2): 94-105
- Kramer MS. et.al. *Paediatr* 2004; 145(5): 600-605.
- Victora et.al. *J Nutr* 1998; 128(7): 1134-1138
- Koletzko B, et.al. *Advance in Experimental Medicine and Biology* 2009; 646: 15-29

- **La lactancia materna se ha asociado a una disminución de riesgo de obesidad posterior**

- Von Kries R et.al. *Brit Med J* 1999; 319: 147-150
- Arenz S. et.al. *Int J Obes* 2004; 28(10): 12477-1256.
- Harder T. Et.al. *Am J Epidemiol* 2005; 162(5): 397-403.
- Owen CG, et.al. *Pediatr* 2005; 115(5): 1367-1377
- Koletzko B, et.al. *Advance in Experimental Medicine and Biology* 2009; 646: 15-29



Probables mecanismos protectores de la lactancia materna en la obesidad

- **Diferencias en comportamiento**
- **Diferencias en la composición de la leche**



- **Las fórmulas infantiles tienen una densidad calórica superior (kcal/100 mL) que la leche materna.**
- **Las fórmulas infantiles aportan 10-18 % más energía/kg que la leche materna (entre 3-12 meses).**
- **Las fórmulas infantiles aportan 50-80 % más proteínas/kg que la leche materna**



+Proteínas



+Insulina, IGF-1



**+Crecimiento
0-2 años**

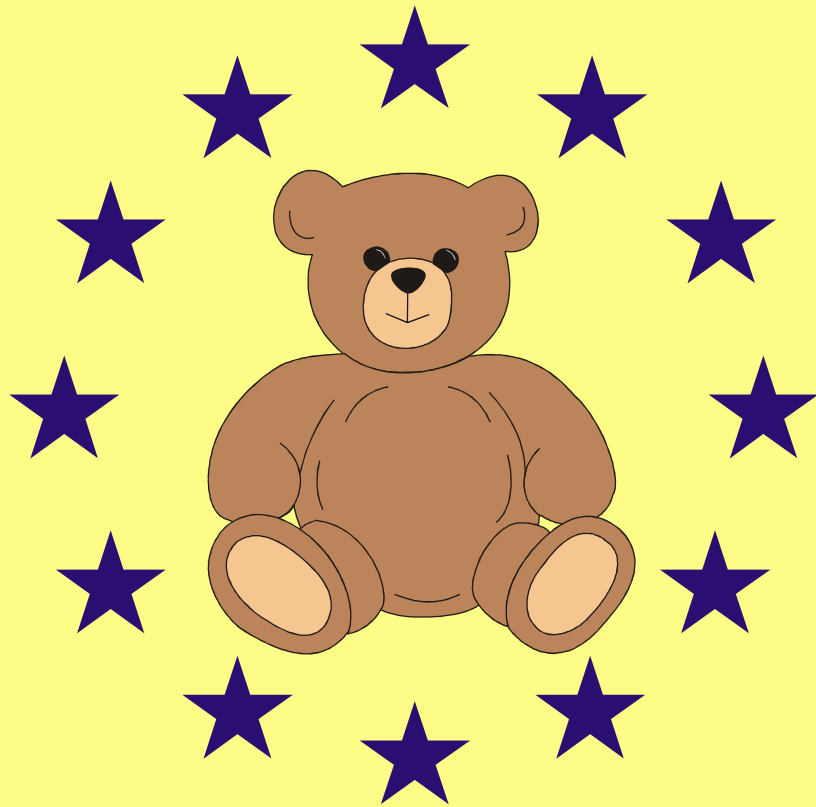


**+Actividad
adipogénica
(diferenciación adipocítica)**



“Nuestra hipótesis es que aportes altos de proteínas en las fórmulas infantiles, en exceso a los requerimientos metabólicos, puede predisponer a un aumento del riesgo de obesidad más tarde en la vida (early protein hypothesis)”

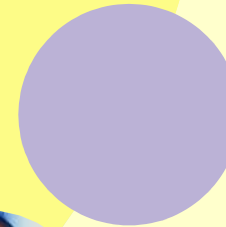
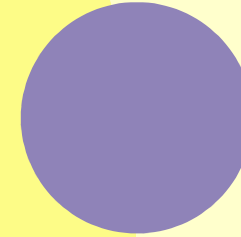




EU CHILDHOOD OBESITY PROGRAMME

Breast feeding has been shown to confer a long-term preventative effect against obesity risk in later life. The EU Childhood Obesity Programme will investigate whether the protein/fat ratio in infant formula and complementary feeds has lasting effects on obesity risks. Hence this EU Programme may offer opportunities for long-term health promotion by appropriate modification of dietary products for infants.

Project Title: Childhood Obesity: Early Programming by Infant Nutrition?
Acronym: CHOPIN
Project Number: QLK1-2001-00389



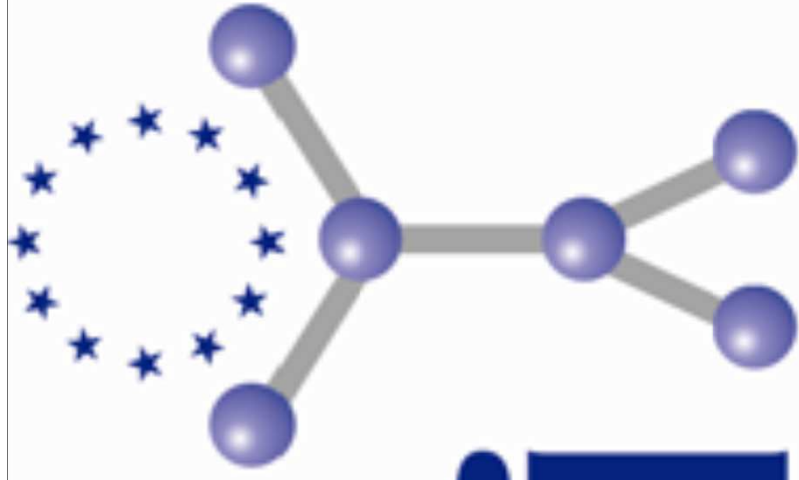
THE EARLY NUTRITION PROGRAMMING PROJECT



Project Number: FOOD-CT-2005-007036
Acronym: EARNEST



www.metabolic-programming
email: programming@med.uni-muenchen.de



Nutri

MENTHE



Objetivos primarios

- **Probar la influencia de las proteínas durante el 1er año de vida en el crecimiento a los 2 años** (medida principal de resultado final: velocidad de crecimiento)
- **Probar que el aporte proteico durante el 1er año de vida predice un riesgo tardío de obesidad** (medida primaria de resultado final: IMC a los 8 años)
- **Valorar la influencia de las proteínas durante el 1er año en el neurodesarrollo a largo plazo**



Objetivos secundarios

- **Evaluar las dietas complementarias tradicionales (5 países) en marcadores antropométricos precoces, composición corporal, gasto energético, metabolismo proteico, función y tamaño renal, leptina y su proteína transportadora e IGF1**
- **Investigar si algún parámetro bioquímico precoz (6 meses) se relaciona con los marcadores antropométricos de obesidad**
- **Investigar el efecto del comportamiento, estatus económico y estado nutricional de la familia en el desarrollo de la obesidad.**



Diseño del estudio

*Estudio randomizado doble ciego,
más un grupo control*

Seguimiento

1º etapa

2º etapa

Intervención Observación
1º año 2º años

8 años

Nacimiento

Formula PA
Formula PB

LM

**Impacto a
corto plazo**

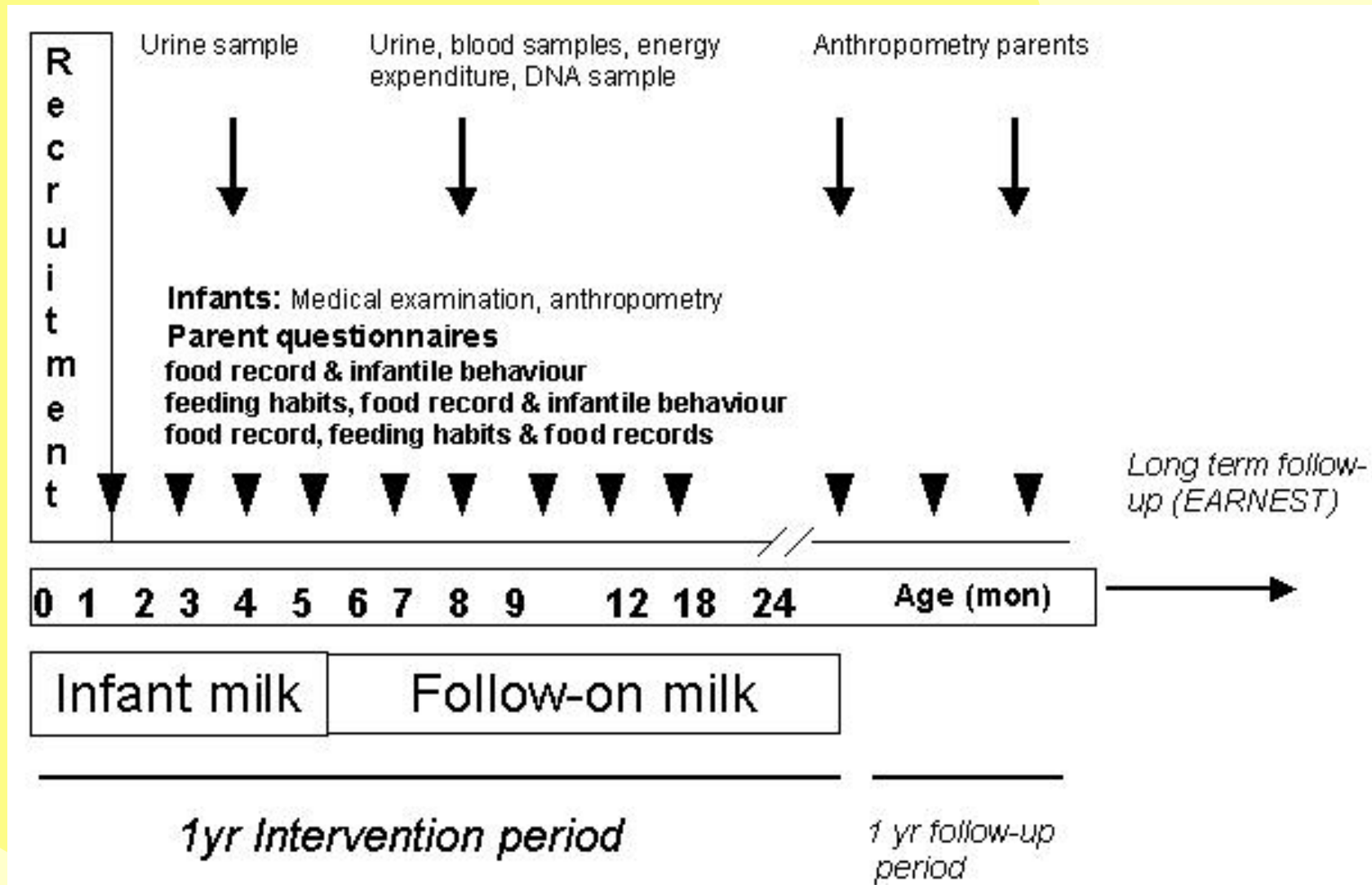
**Impacto a
largo plazo
EARNEST,
NUTRIMENTHE**

-crecimiento: ganancia desde nacimiento a los 2 a
-composición corporal y gasto energético
-estado hormonal
-metabolismo proteico y función renal

-Edad de rebote
adiposo
-IMC
-Neurodesarrollo



Diseño del estudio



Composición de las fórmulas estudiadas

	Unit	Infant formulae		Follow-on formulae	
		Low protein	High protein	Low protein	High protein
Energy	Kcal/100ml	69,9	69,8	72,7	72,5
Proteins	g/100ml	1,25	2,05	1,6	3,2
Proteins	g/100kcal	1,77	2,9	2,2	4,4
Proteins	% energy	7,1	11,7	8,8	17,6
Lipids	g/100ml	3,9	3,5	4,0	3,27
Carbohydrates	g/100ml	7,5	7,5	7,6	7,6

*identical composition in quality of proteins, carbohydrates and fats

Objetivos primarios

- **Probar la influencia de las proteínas durante el 1er año de vida en el crecimiento a los 2 años (medida principal de resultado final: velocidad de crecimiento)**
- **Probar que el aporte proteico durante el 1er año de vida predice un riesgo tardío de obesidad (medida primaria de resultado final: IMC a los 8 años)**
- **Valorar las consecuencias que pueden tener a largo plazo en el neurodesarrollo, el aporte precoz de proteínas**





See corresponding editorial on page 1719.

Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial¹⁻⁴

Berthold Koletzko, Rüdiger von Kries, Ricardo Closa, Joaquín Escribano, Silvia Scaglioni, Marcello Giovannini, Jeannette Beyer, Hans Demmelmair, Dariusz Gruszfeld, Anna Dobrzanska, Anne Sengier, Jean-Paul Langhendries, Marie-Francoise Rolland Cachera, and Veit Grote for the European Childhood Obesity Trial Study Group

ABSTRACT

Background: Protein intake during infancy was associated with rapid early weight gain and later obesity in observational studies.

Objective: The objective was to test the hypothesis that higher protein intake in infancy leads to more rapid length and weight gain in the first 2 y of life.

Design: In a multicenter European study, 1138 healthy, formula-fed infants were randomly assigned to receive cow milk-based infant and follow-on formula with lower (1.77 and 2.2 g protein/100 kcal, respectively) or higher (2.9 and 4.4 g protein/100 kcal, respectively) protein contents for the first year. For comparison, 619 exclusively breastfed children were also followed. Weight, length, weight-for-length, and BMI were determined at inclusion and at 3, 6, 12, and 24 mo of age. The primary endpoints were length and weight at 24 mo of age, expressed as length and weight-for-length z scores based on the 2006 World Health Organization growth standards.

Results: Six hundred thirty-six children in the lower ($n = 313$) and higher ($n = 323$) protein formula groups and 298 children in the breastfed group were followed until 24 mo. Length was not different between randomized groups at any time. At 24 mo, the weight-for-length z score of infants in the lower protein formula group was 0.20 (0.06, 0.34) lower than that of the higher protein group and did not differ from that of the breastfed reference group.

Conclusions: A higher protein content of infant formula is associated with higher weight in the first 2 y of life but has no effect on length. Lower protein intake in infancy might diminish the later risk of overweight and obesity. This trial was registered at clinicaltrials.gov as NCT00338689. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1836-45.

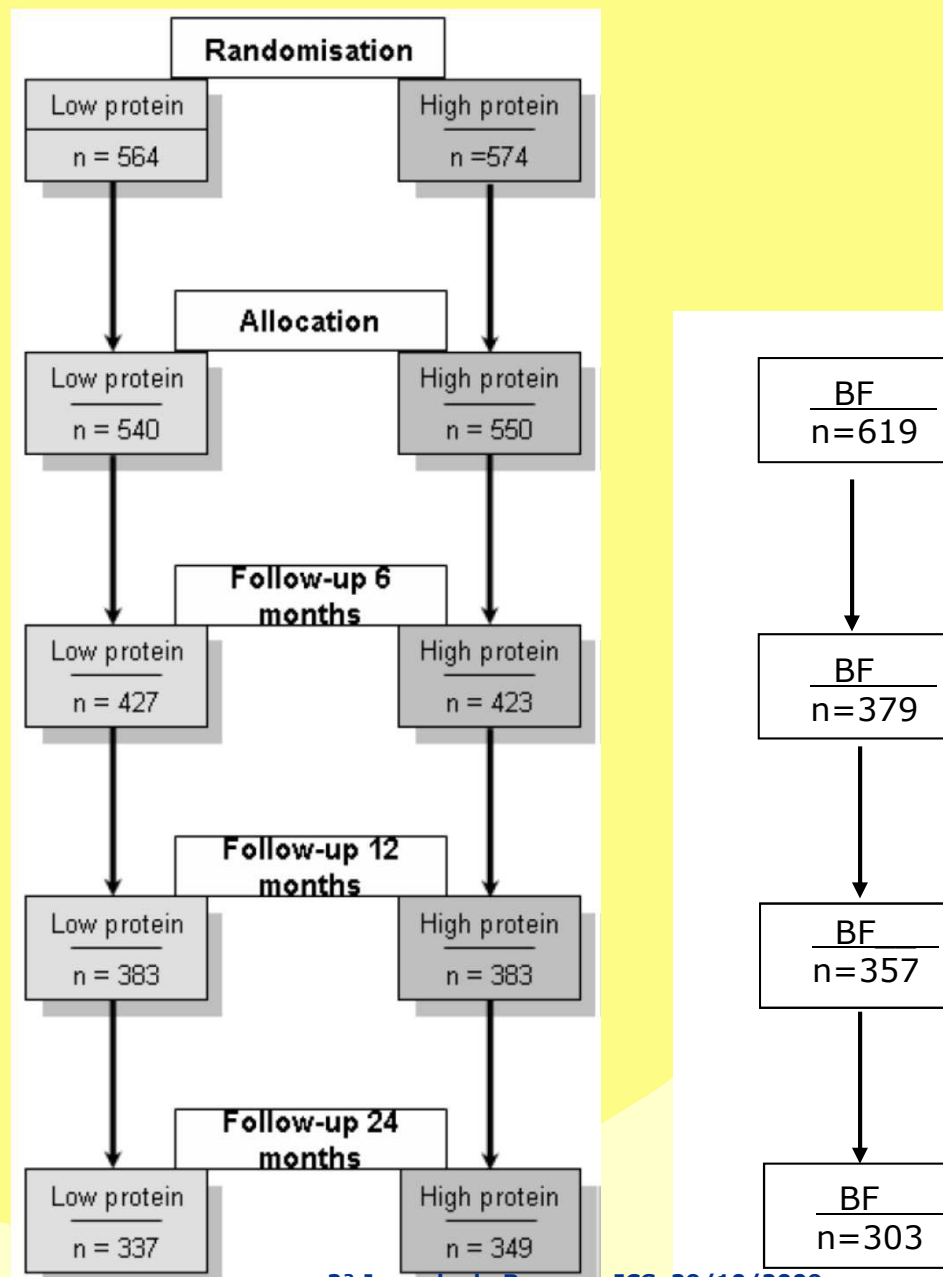
in 2 observational studies (10, 11); whereas no effect on growth in the first months of life was seen in other studies (12-14). Some observational studies found a higher protein intake in the first 2 y of life that was predictive of overweight in later childhood, whereas energy, carbohydrate, or fat intake was not predictive (9, 10, 15-17).

To test the hypothesis that a higher early protein intake leads to more rapid growth in the first 2 y of life, we performed a multicenter, double-blind intervention trial in infants fed formula randomly assigned to receive infant and follow-on formulas with a lower or higher content of cow milk protein during the first year of life. The growth pattern of formula-fed children was compared with that of breastfed children recruited as an additional observational group. Length and weight at 24 mo were chosen as the primary endpoints.

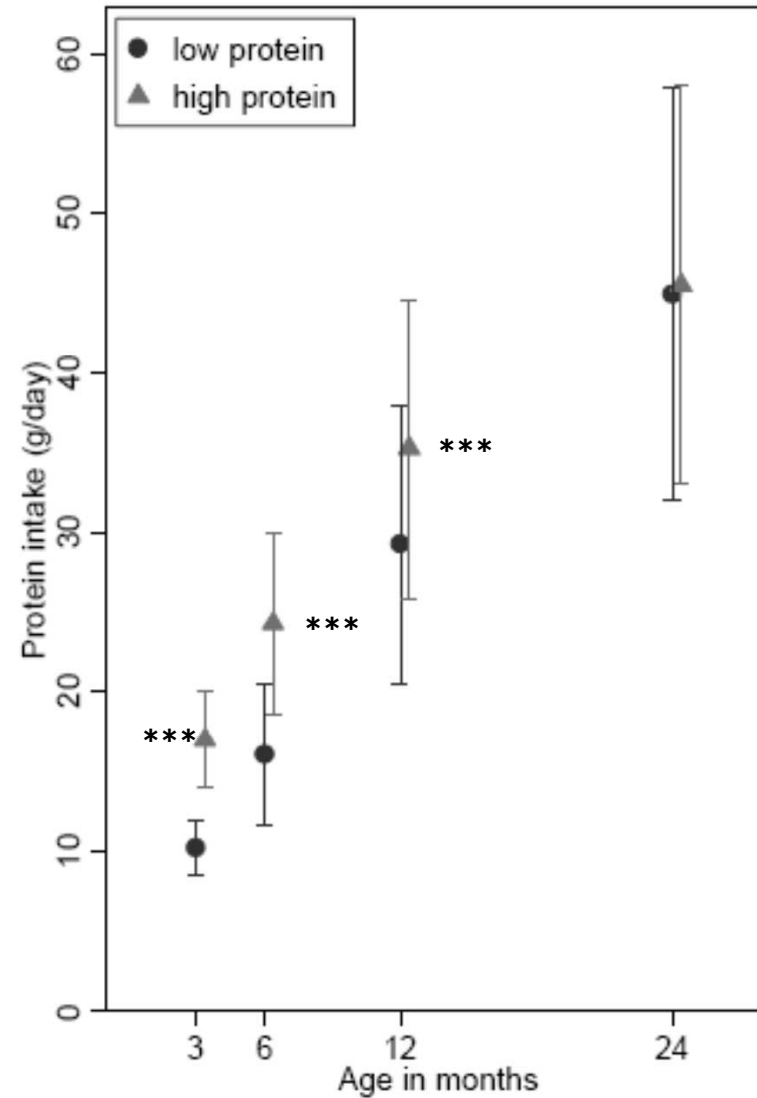
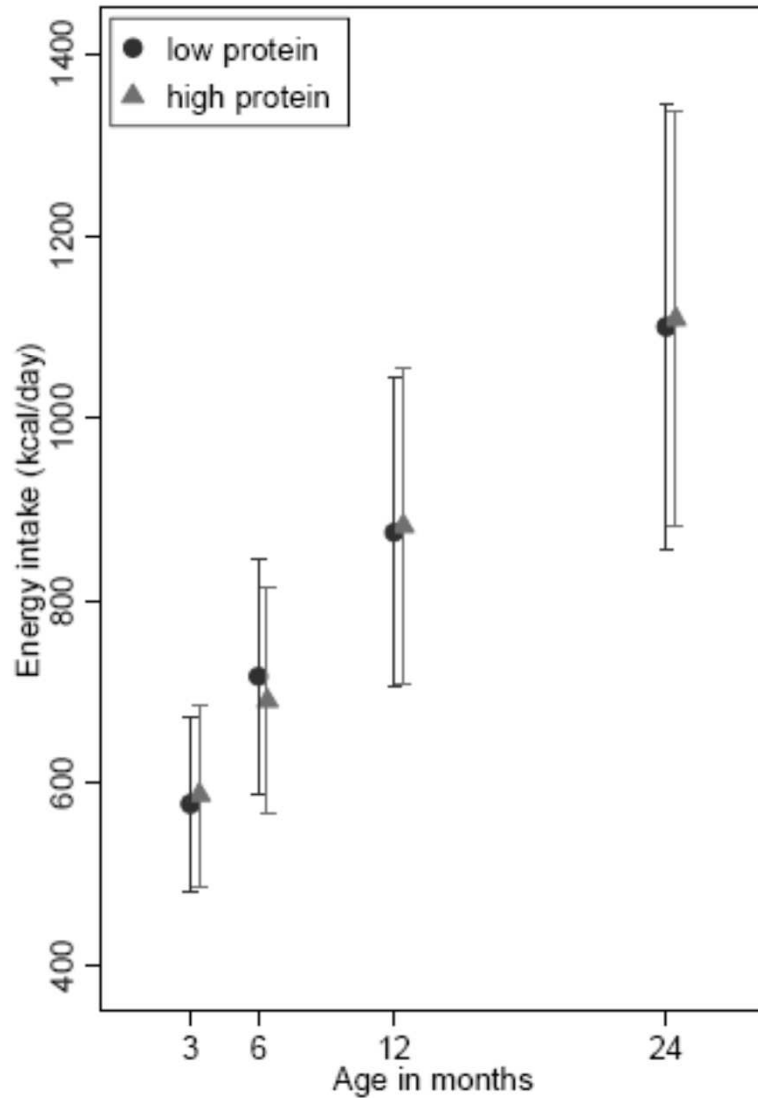
¹ From Dr von Hauner Children's Hospital, University of Munich Medical Centre, Munich, Germany (BK, JB, HD and VG); the Institute of Social Paediatrics and Adolescent Medicine, University of Munich, Munich, Germany (RvK and VG); the Universidad Rovira i Virgili, Reus, Spain (RC and JE); the Department of Paediatrics, University of Milano, Milano, Italy (SS and MG); the Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland (DG); the Department of Paediatrics, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium (AS); CHC St Vincent, Liège-Rocourt, Belgium (J-PL); and INSERM, U557, Bobigny, France (M-FRC).



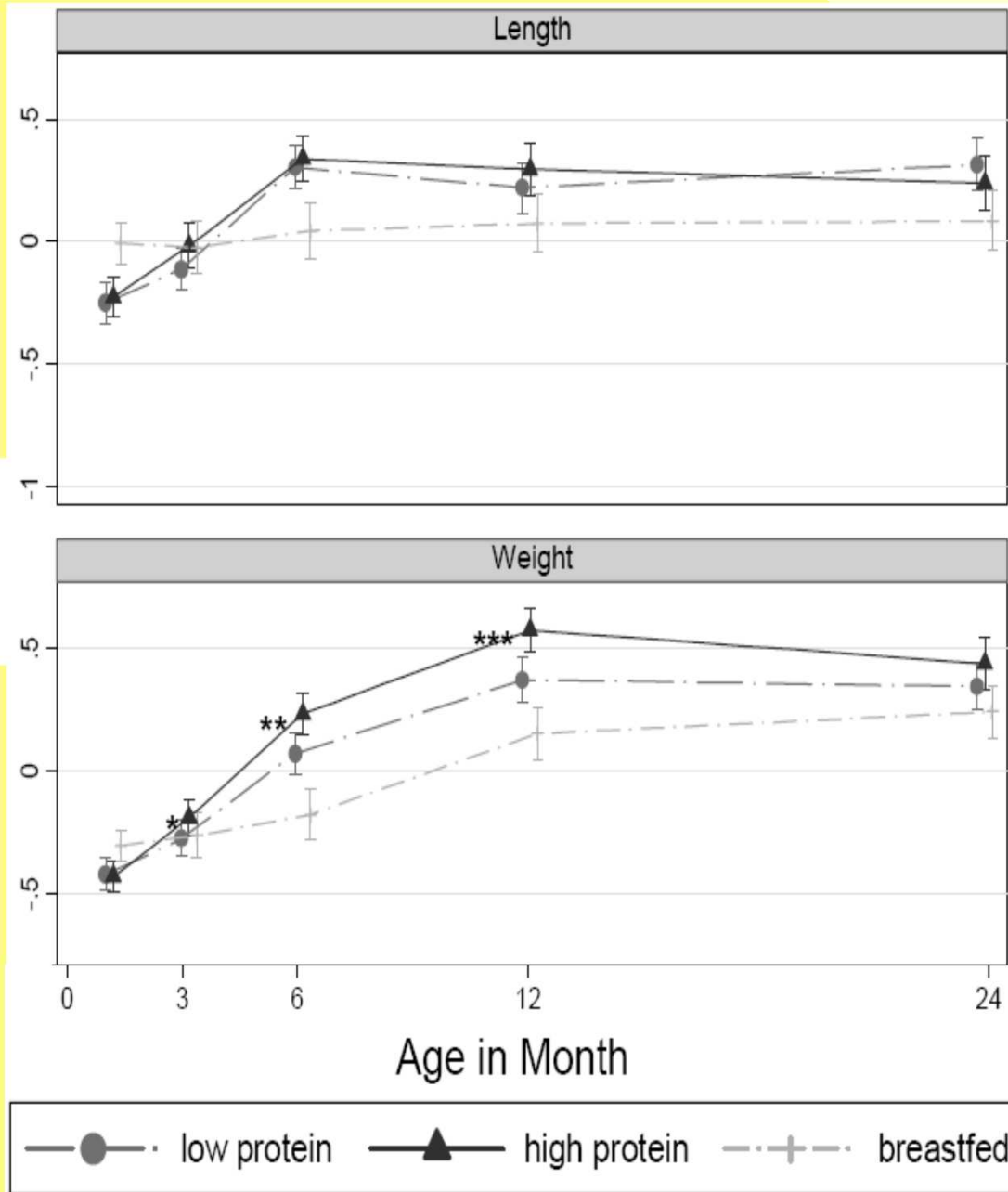
Población estudiada

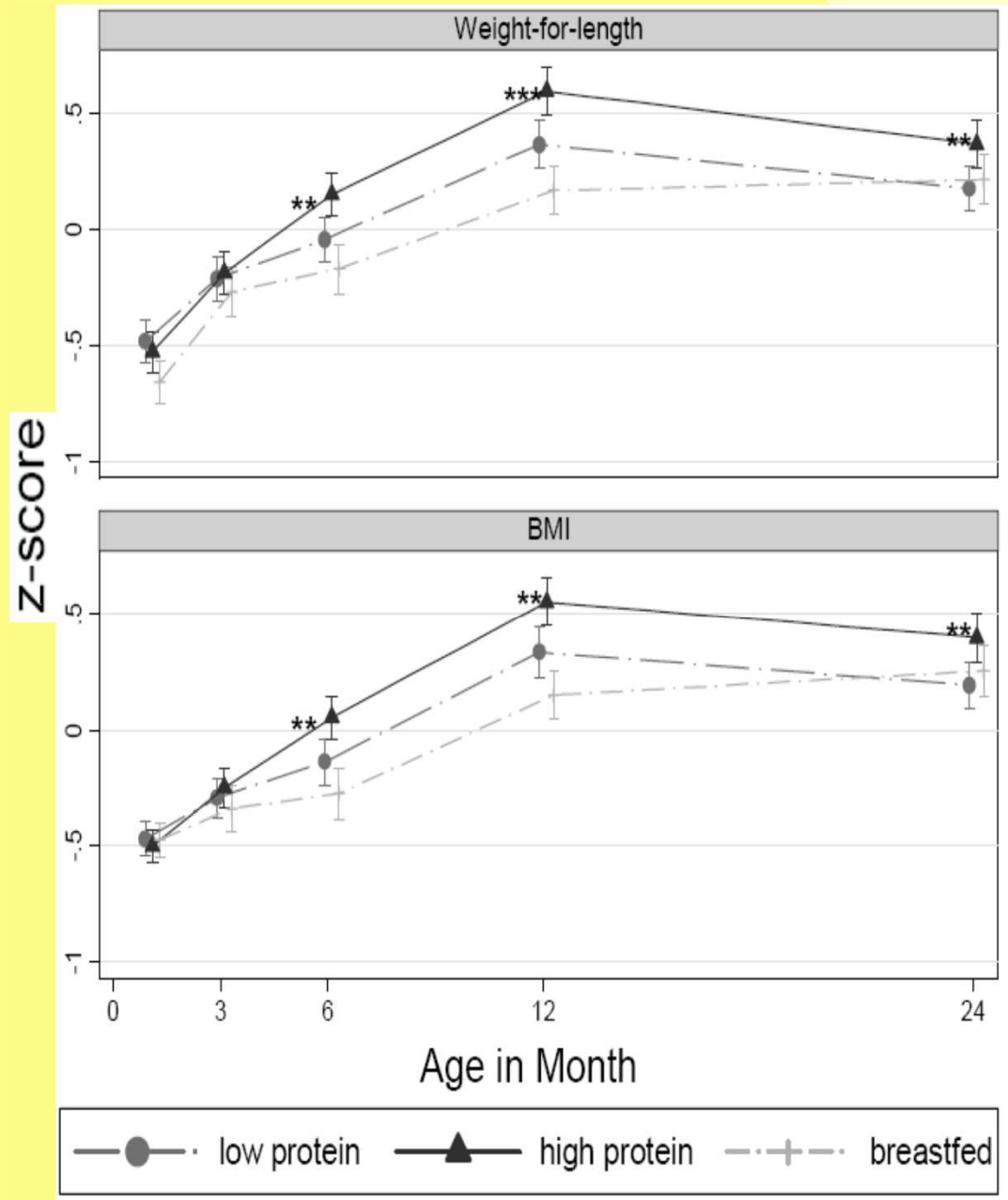


Aportes diarios de energía y proteínas por grupo de estudio y edad



Z-score





ESTUDIO HORMONAL Y METABOLISMO PROTEICO



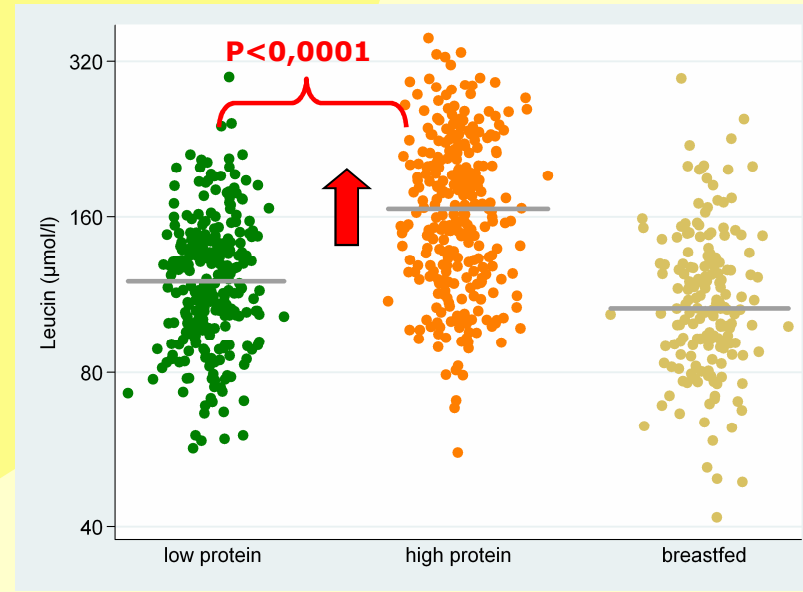
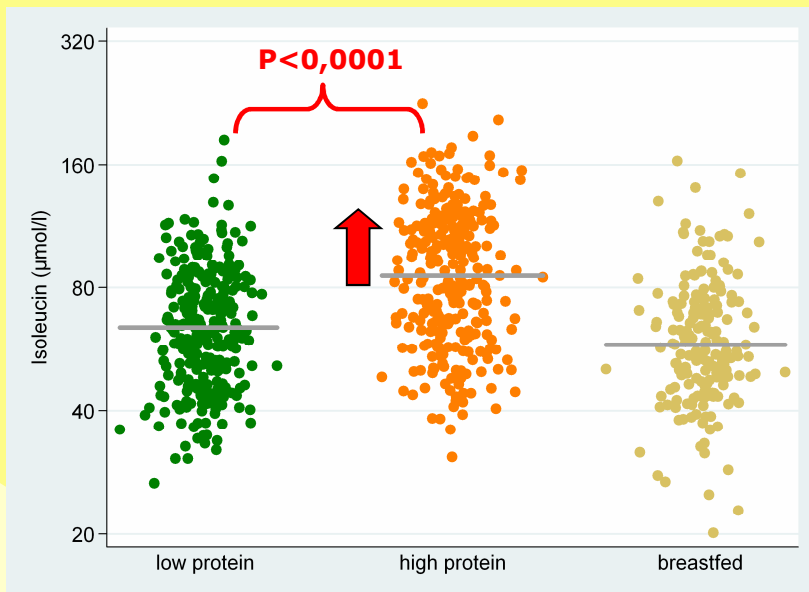
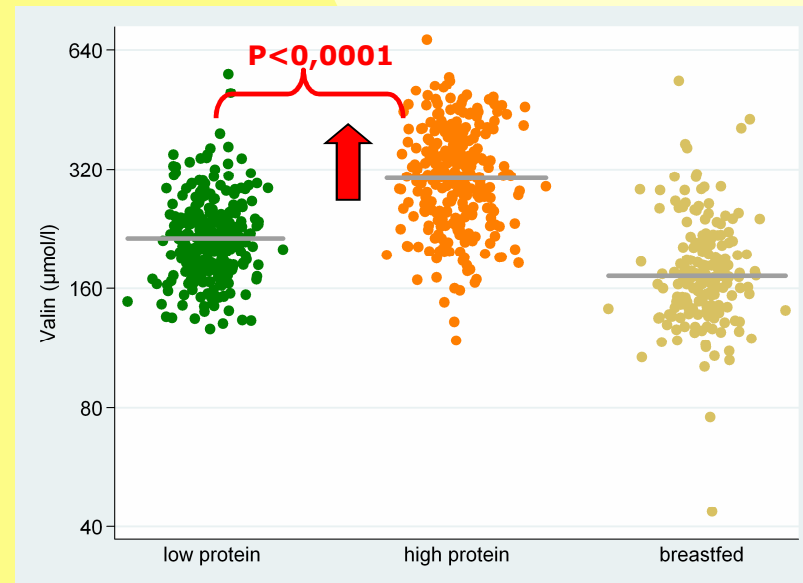
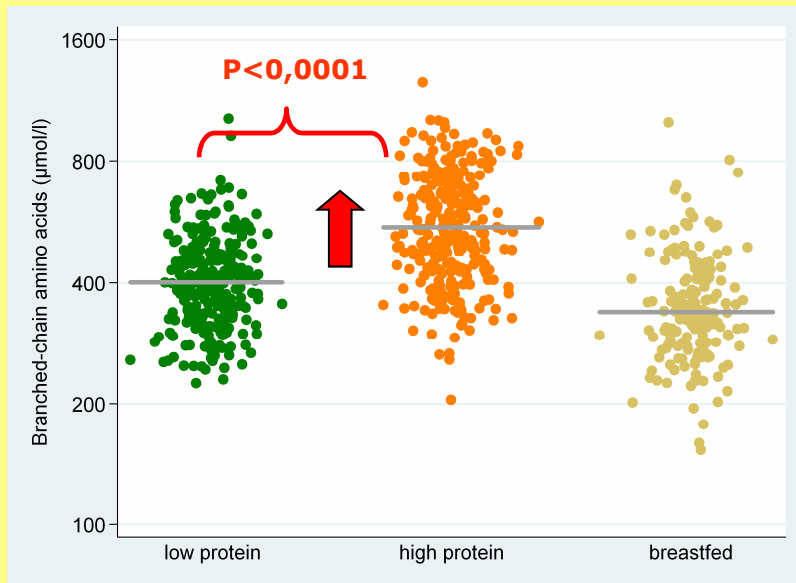
Población estudiada

- Niños de 4 países: (Alemania, España, Bélgica, Polonia)
- Momento del análisis: sangre 6 m, orina 3 y 6 m

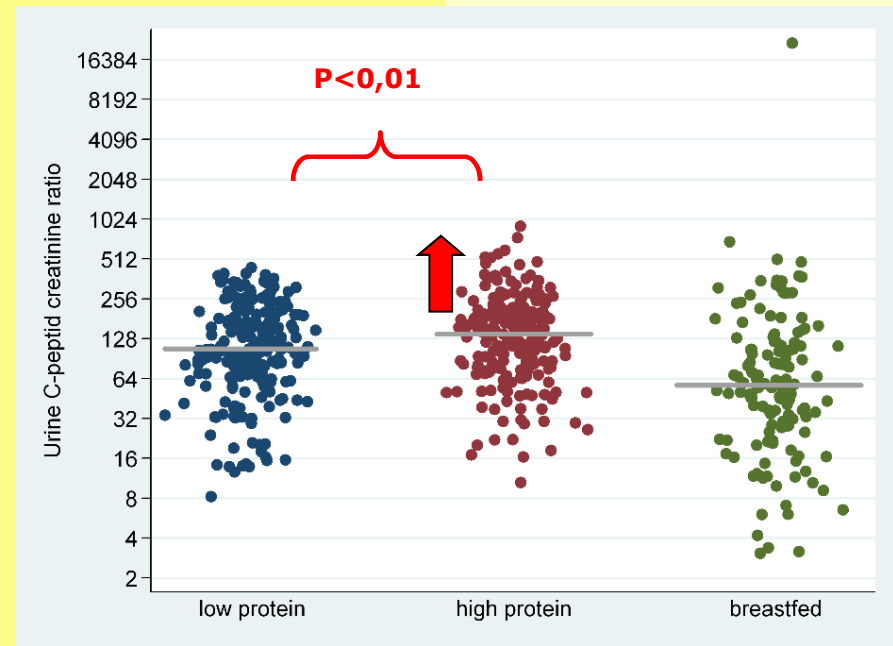
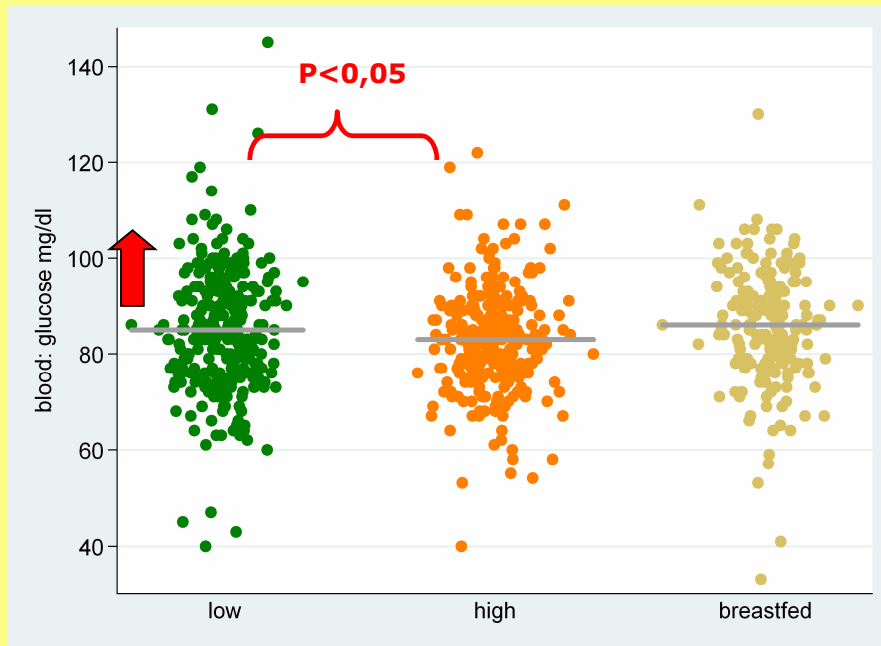
	Baja-Proteínas Media (SD)	Alta-Proteína media (SD)	LM media (SD)
	n=305	n=301	n=206
Niñas	51,5%	48,5%	55,8%
PN (g)	3273.1 (329.3)	3279.9 (343.3)	3340.4 (369.0)
Edad materna (años)	29.1 (5.0)	29.4 (5.2)	30.7 (4.6)



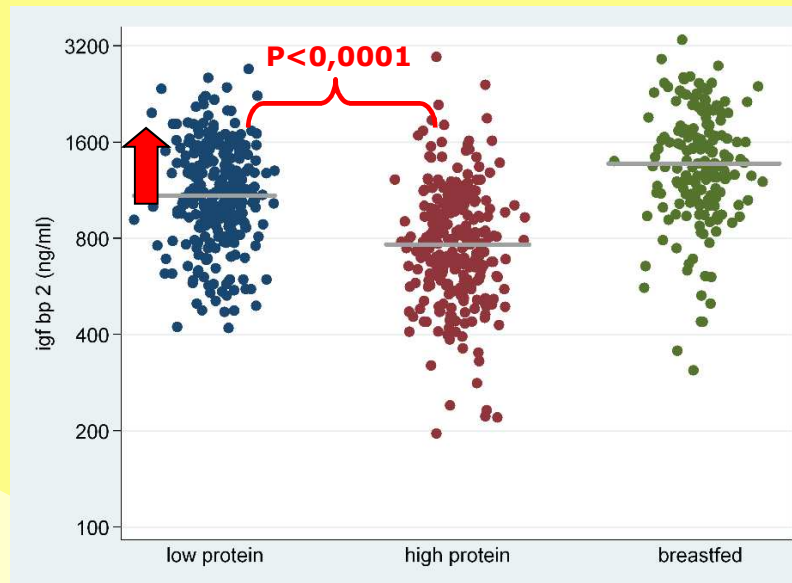
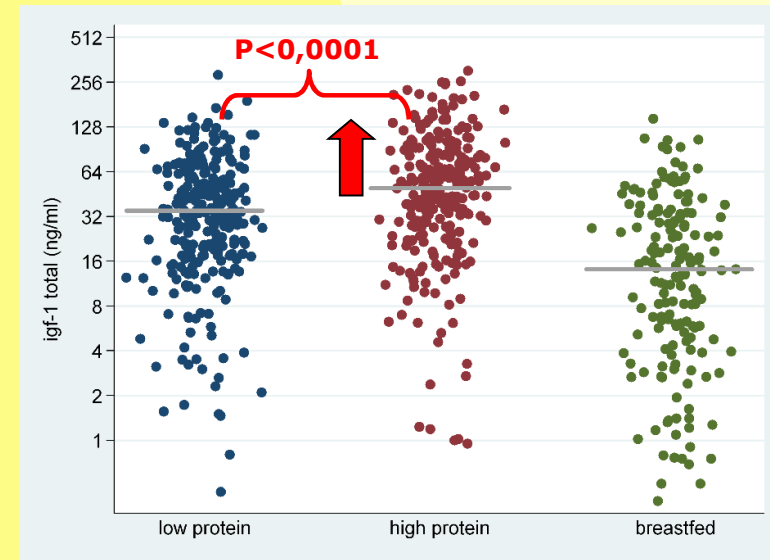
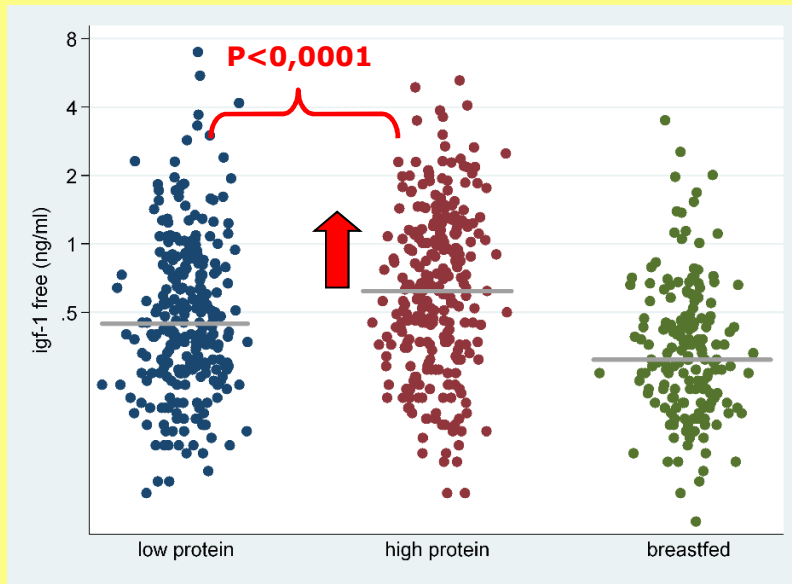
Aminoácidos de cadena ramificada



Glucosa y péptido-C en orina.



Eje IGF-1



COMPOSICIÓN CORPORAL Y GASTO ENERGÉTICO



Características demográficas y factores de riesgo de los niños que participaron en el estudio con DLW.

		Total EU CHOP sample	Total DLW sample	Breast-fed DLW sample	Low-protein formula-fed DLW sample	High-protein formula-fed DLW sample
Sample, N (%)	Germany & Spain	733 (100)	66 (9.0% CHOP)	25 (37.9%DLW)	24 (36.4%DLW)	17 (25.7%DLW)
Country, N (%)	Germany Spain	281 (38.3) 452 (61.7)	29 (43.9) 37 (56.1)	11 (44.0) 14 (56.0)	13 (54.2) 11 (45.8)	5 (29.4) 12 (70.6)
Gender, N (%)	Boys Girls	364 (49.7) 369 (50.3)	34 (51.5) 32 (48.5)	15 (60.0) 10 (40.0)	10 (41.7) 14 (58.3)	9 (52.9) 8 (47.1)
Gestational age, weeks	N Mean (SD)	719 40.2 (1.2)	66 40.1 (1.2)	25 40.0 (1.2)	24 40.0 (1.3)	17 40.5 (1.2)
Birthweight, Kg	N Mean (SD)	728 3,262 (332.0)	66 3,281(347.0)	25 3,258 (373.8)	24 3,252 (317.7)	17 3,354 (355.7)
Length at birth, cm	N Mean (SD)	726 49.9 (2.2)	65 50.3 (2.4)	25 50.1 (2.4)	24 50.4 (2.4)	16 50.4 (2.5)
Maternal age, Years	N Mean (SD)	731 30.6 (4.9)	66 31.3 (4.4)	25 32.1 (3.8)	24 30.7 (4.8)	17 30.9 (4.7)
Maternal education, N (%)	No / Low Middle High	240 (32.8) 326 (44.5) 166 (22.7)	10 (15.2) 35 (54.5) 20 (30.3)	2 (8.0) 10 (40.0) 13 (52.0)	6 (25.0) 13 (54.2) 5 (20.8)	2 (11.8) 13 (76.5) 2 (11.8)
Maternal BMI before pregnancy, Kg/m ²	N Mean (SD)	669 23.5 (4.4)	65 23.4 (3.7)	25 22.3 (2.7)	24 25.1 (4.4)	16 22.8 (3.2)
Maternal weight after delivery, Kg/m ²	N Mean (SD)	612 26.1 (4.3)	62 25.9 (4.1)	25 25.0 (2.8)	22 26.9 (4.8)	15 25.9 (4.5)

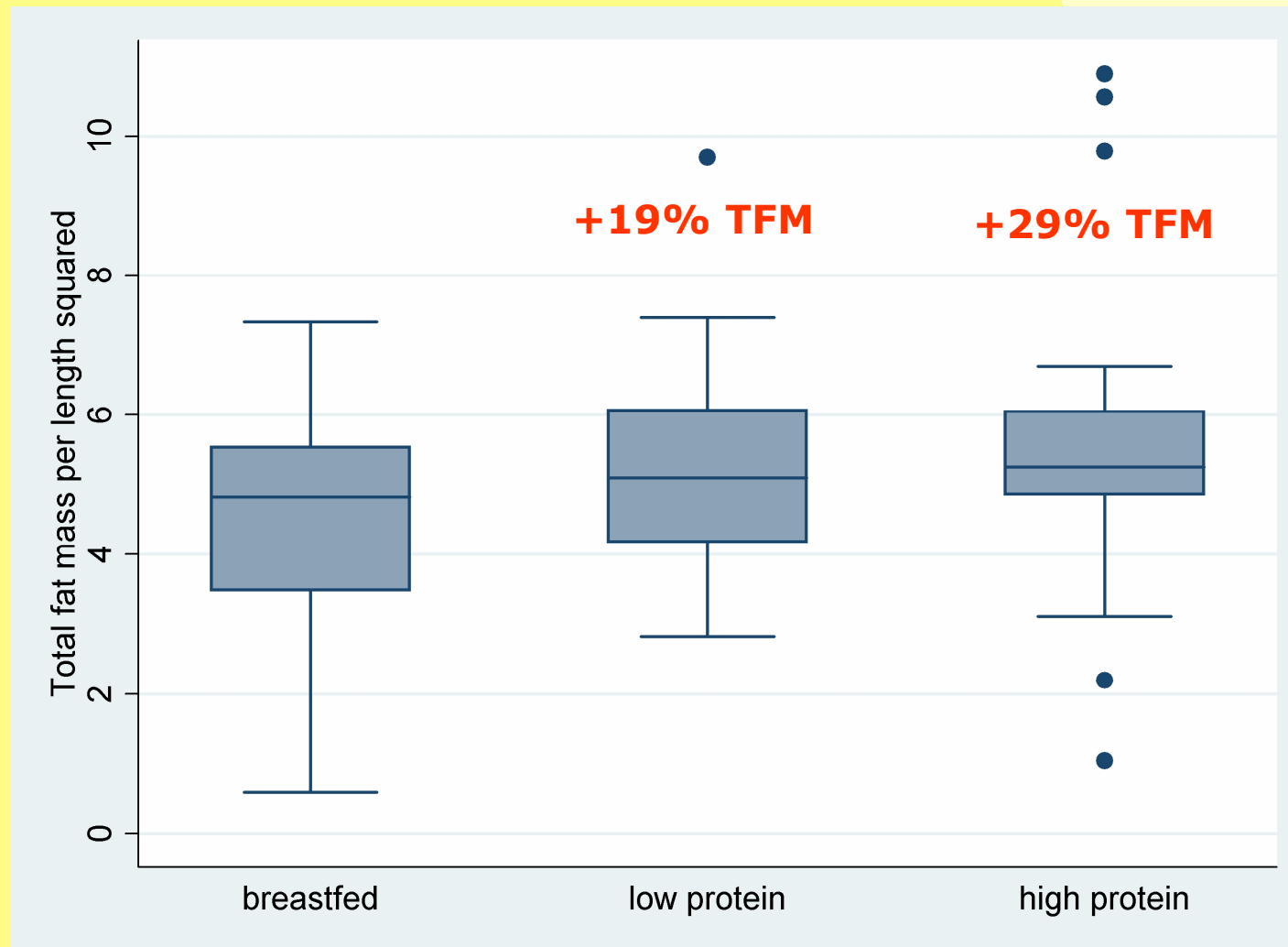


Asociación entre el tipo de alimentación el gasto energético y la composición corporal

Feeding method	Breast milk	Low protein formula	High protein formula	<i>p</i> -value*	<i>p</i> for trend
N	25	24	17		
TEE / kg ⁽¹⁾ Mean (95% CI) 25 th percentile 50 th percentile 75 th percentile	75.1 (67.4-82.7) 66.2 74.6 80.8	70.6 (64.9-76.4) 64.3 70.6 77.3	67.8 (58.1-77.4) 56.1 70.3 80.7	0.37	0.20
TEE / LBM ⁽²⁾ Mean (95% CI) 25 th percentile 50 th percentile 75 th percentile	101.0 (92.6-109.4) 96.9 101.5 105.9	103.4 (95.0-111.8) 91.2 102.7 106.9	98.6 (87.9-109.4) 95.8 96.2 106.4	0.76	0.79
TFM / cm ² ⁽³⁾ Mean (95% CI) 25 th percentile 50 th percentile 75 th percentile	4.40 (3.7-5.1) 3.2 4.8 5.4	5.24 (4.6-5.9) 4.9 5.1 6.1	5.67 (4.30-7.03) 3.5 5.2 6.1	0.09	0.031
LBM / cm ² ⁽⁴⁾ Mean (95% CI) 25 th percentile 50 th percentile 75 th percentile	12.57 (11.9-13.2) 11.5 12.1 13.3	11.43 (10.8-12.1) 10.3 11.4 12.4	12.33 (11.2-13.5) 11.2 12.6 13.7	0.064	0.172



Asociación de TFM/cm² y tipo de alimentación



Mean (95%CI)= 4.49 (3.79-5.19)

5.24 (4.61-5.87)

5.67 (4.30-7.03)

p (ANOVA)=0.09

p (for trend)=0.031



+Proteínas



+Insulina, IGF-1



**+Crecimiento
0-2 años**

**+Actividad
adipogénica
(diferenciación adipocítica)**



Conclusiones



- **Es el primer ensayo clínico randomizado que muestra efectos significativos de la reducción del aporte proteico con las fórmulas infantiles en el peso, peso-por-talla e IMC en los 2 primeros años de vida, simulando los parámetros de crecimiento de la población alimentada con leche materna.**
- **Aportes altos de proteínas con la fórmula infantil se asocian a niveles elevados de AA de cadena ramificada, aumento de la secreción de insulina y estimulación del eje IGF-1.**



- **El aumento en el peso, peso-por-talla e IMC en los 2 primeros años de vida podrían ser debido al incremento de la secreción de insulina y estimulación del eje IGF-1.**
- **Aportes precoces altos de proteínas en el lactante, se asocian a mayor adiposidad a los 6 meses de vida.**



Implicaciones potenciales:

El efecto de la lactancia materna en la disminución del riesgo de sobrepeso y obesidad infantil puede ser conferido, al menos en parte, por el menor contenido proteico de la leche materna. Si esto se confirma en el seguimiento posterior de esta intervención, estos resultados seguramente puedan tener un gran impacto en la preparación de las fórmulas infantiles para reducir el riesgo de sobrepeso y obesidad infantil.

