



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría

EFFECTOS DE LA NUTRICIÓN PRECOZ SOBRE LA PROGRAMACIÓN DEL CONTROL GLUCÉMICO EN EL NIÑO

TESIS DOCTORAL

Estefanía Diéguez Castillo

Directora de tesis Cristina Campoy Folgoso

Programa de Doctorado en “Medicina Clínica y Salud Pública”

Granada, 22 Marzo 2023

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Estefanía Diéguez Castillo
ISBN: 978-84-1117-865-5
URI: <https://hdl.handle.net/10481/82104>

MEMORIA PRESENTADA POR LA DOCTORANDA

ESTEFANÍA DIÉGUEZ CASTILLO

**PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA POR LA UNIVERSIDAD DE GRANADA DENTRO
DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA**

Esta Tesis Doctoral ha sido dirigida por:

Prof. Dra. Dña. Cristina Campoy Folgoso

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

La doctoranda **Estefanía Diéguez Castillo** y la directora de la Tesis **Cristina Campoy Folgoso**

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la supervisión de la directora de la Tesis, y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Lugar y fecha:

Granada, a 22 de Marzo de 2023

Directora de la Tesis:

Doctoranda:

Cristina Campoy Folgoso
Prof. Titular del Departamento de Pediatría
Universidad de Granada

Estefanía Diéguez Castillo

“Sé humilde, no te centres en ser mejor que los demás, sino la mejor versión de ti mismo/a, esfuérate en superarte cada día y no te compares con los demás, eres único/a. Nunca dejes que nadie apague tu luz y ante todo lo más importante en la vida no es el éxito, sino que pongas el corazón en lo que hagas y que te rodees de gente que te quiera, te haga sonreír y te de fuerza en los momentos de flaqueza”.

FINANCIACIÓN

Los resultados que se presentan en esta Tesis Doctoral se enmarcan dentro del Proyecto COGNIS con título: *"Evaluación del efecto de una nueva fórmula con ingredientes específicos sobre el desarrollo neurocognitivo en lactantes"*, parcialmente financiado por Laboratorios Ordesa, S.L. Contrato de la Fundación General de la Universidad de Granada, Ref. nº 3349 y Proyecto Inter-empresas SMARTFOODS (CIEN-IDI-20141206), Ministerio de Economía, Industria y Competitividad de España, (Contrato Fundación General Universidad de Granada, Ref. nº 4003); y parcialmente financiado también por el Proyecto Europeo HORIZON 2020 DynaHEALTH (GA No. 633595). Además, la doctoranda es actualmente personal de la Universidad de Granada a través del contrato predoctoral a tiempo completo financiado por la Junta de Andalucía, Consejería de Transformación Económica, Industria, Conocimiento y Universidades, en la convocatoria 2021 de ayudas a la contratación predoctoral de personal investigador en formación por los agentes del Sistema Andaluz, con el código de contrato nº 404.



UNIVERSIDAD
DE GRANADA



AGRADECIMIENTOS

Como parte de mi primer trabajo, me propuse conseguir la tesis doctoral. Nunca pensé que empezaría mi carrera profesional en la investigación, pero mirando atrás, me ha enseñado y ayudado a crecer mucho desde el punto de vista personal y profesional.

Para la profesora Cristina Campoy, mi directora y tutora de tesis, solo tengo palabras de agradecimiento por haberme dado la oportunidad de trabajar en este gran equipo. Siempre nos ha mostrado su fuerza y entusiasmo, no solo en el ámbito profesional sino en el personal, superando todos los obstáculos que se le han presentado. Gracias por creer en mí cuando empecé como alumna de prácticas en el grupo, he aprendido muchísimo en este viaje.

Por supuesto, todo esto no habría sido posible sin mis compañeros/as de EURISTIKOS. Gracias a Ana y Mireia por ver el potencial que podía tener como vuestra compañera en el grupo, y por ser mis tutoras y mentoras cuando fui alumna de prácticas. Sin Ana este trabajo no habría sido posible, gracias por ayudarme, aunque tuvieras mil cosas más. Verte como doctora, después de tantísimo esfuerzo, ha sido esencial para saber que yo también podía hacerlo. Recuerdo todas las tardes de revisiones en el proyecto COGNIS, las prisas, los agobios, pero también las risas y los buenos momentos junto con Natalia. A Natalia quiero darle las gracias por enseñarme tanto como profesional, y por estar ahí para ayudarme. A Mercedes quiero agradecerle todo el cariño y los mensajes y llamadas de *“si necesitas algo, aquí estoy”*, lo que me permitía respirar hondo de nuevo y seguir. Mil gracias por estar ahí y acordarte de mí, cuando estaba más perdida. A Cristina Martín gracias por ayudarme a sacar el artículo de neuroimagen, con tu infinita paciencia me ayudaste a entender un área con la que no estaba familiarizada. Mil gracias por estar ahí cuando más ayuda necesitaba, ya que fue mi primer trabajo como autora principal y había tantas cosas que no sabía y tantas que sigo sin saber... En definitiva, gracias por estar ahí a pesar de la distancia, por las palabras de apoyo y por los ánimos. A Santos gracias por estar ahí para lo que hiciera falta, revisiones, escribir, o hacer bromas de cualquier cosa para reírnos un rato y olvidarnos

de los agobios. A María gracias por tu sonrisa y tu fuerza, eres un ejemplo a seguir como persona. Gracias por tus consejos y palabras de apoyo en repetidas ocasiones. A Elvira gracias por tu energía y optimismo, y por los valiosos consejos dentro y fuera del trabajo. A Flo, gracias por la ayuda y consejos. A Rocío gracias por la ayuda, fue un gran respiro poder repartir tanto trabajo. A Hatim, gracias por la ayuda y por compartir tus conocimientos en estadística. A Tomás, gracias por contar conmigo siempre que había que escribir algún artículo, es un placer trabajar contigo. A Erika, Facundo, Maite, Estefanía Parejo y Clara gracias por las risas y el buen rollo, se os echa mucho de menos.

A Laboratorios ORDESA, promotor del estudio en el que se enmarca la presente tesis doctoral, gracias por hacer posible este trabajo.

A la Profesora María Teresa Miranda, por su cariño, su ayuda y su amabilidad.

Al Profesor Andrés Catena, gracias por su experiencia y conocimientos, que han ayudado a enriquecer tanto este trabajo.

Los principales responsables de que haya llegado hasta aquí son mis padres, gracias a su apoyo incondicional, palabras de aliento, y a su sacrificio y esfuerzo diario. Ellos son los que me han enseñado el valor del esfuerzo y el trabajo duro, y lo más importante de todo, a ser respetuosa, escuchar y ayudar a los demás. A mi hermano le doy las gracias por estar ahí siempre que lo he necesitado. Como hermano mayor, siempre ha sido y será mi modelo a seguir, y gracias a él, sé que no es imposible llegar a la meta de esta carrera de montaña que es la tesis doctoral. Como en las carreras de montaña, que tanto le apasionan, en la tesis es muy importante saber cuándo descansar y cuándo darlo todo. Es un trabajo de fuerza mental, determinación, motivación y persistencia. Otro pilar imprescindible en este viaje ha sido mi pareja Álvaro. Apareció en mitad del camino y no puedo estar más feliz de haberlo encontrado. *“Si no tardas mucho, te espero toda la vida”*. Incluso en los peores días, consigue sacarme una sonrisa. Su opinión es muy importante para mí, por eso en incontables ocasiones le he dejado leer mi trabajo para tener su punto de vista como lector fuera del área de estudio. Como en otros ámbitos, su consejo ha sido muy valioso por su sinceridad y cariño. Por todo lo vivido y lo que nos queda, te quiero mucho. A mi cuñada Estela, gracias por escucharme

y aconsejarme tantas veces, y a mi mejor amiga Irene, eres una hermana para mí, gracias por estar ahí en los buenos momentos y sobre todo en los malos. Gracias por las palabras de apoyo, por tu empatía y tu cariño. A la pequeña Candela, no puedo estar más feliz de ser tu tita. Sé que te vas a convertir en una persona maravillosa, no podrías tener mejores padres. A mi suegro, gracias por ser ejemplo cada día de fuerza y ánimo ante la adversidad. Tú puedes con todo, *"afouteza"*. Y a mi suegra por su ánimo y fuerza cada día.

A todos los alumnos/as que nos han ayudado en este proyecto y otros, aportando su entusiasmo y ganas de trabajar y aprender. Francisco, Andrea, Belén, Marina, Marisa, entre muchos/as otros/as, muchas gracias.

A las familias que han participado en el proyecto COGNIS, por su implicación. A los niños/as participantes, por sus risas y energía. Ha sido un placer verlos crecer.

En definitiva, gracias a todos/as los que habéis hecho posible este trabajo y me habéis ayudado a crecer como persona y profesional. Empecé este camino con 24 añitos, parece que ha pasado una eternidad. Doy gracias a todo lo que ha pasado, porque me ha permitido llegar aquí y ser la persona que soy.

GRACIAS por todo.

TABLA DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS.....	1
SUMMARY.....	5
RESUMEN	13
INTRODUCCIÓN	23
1. Homeostasis de la glucosa: Fisiología y “Eje intestino-cerebro”	25
1.1. Fisiología de la homeostasis de la glucosa.....	25
1.2. “Eje intestino-cerebro”: hipotálamo y sistema de saliencia.....	27
2. Papel de la nutrición precoz en la programación metabólica del crecimiento, neurodesarrollo, función cerebral y “Eje microbiota-intestino-cerebro”.	33
2.1. Programación del control de la homeostasis de la glucosa, del crecimiento y de la composición corporal.	34
2.2. Programación nutricional y metabólica del neurodesarrollo y función cerebral	38
2.3. Programación precoz de la conducta alimentaria	45
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	49
1. Hipótesis	51
2. Objetivos.....	51
2.1. General	51
2.2. Secundarios	51
MATERIAL Y MÉTODOS.....	53
1. Comité de ética, consentimiento informado y permisos	55
2. Diseño, población de estudio y composición nutricional de las fórmulas infantiles	55
3. Criterios de inclusión y exclusión	58
4. Reclutamiento y seguimiento	59
5. Recogida de los datos.....	61
5.1. Características basales de la población de estudio y sus padres.....	61

5.2. Evaluación de la ingesta dietética.....	61
5.3. Evaluación del crecimiento y la composición corporal.....	64
5.4. Análisis de los datos de glucosa.....	66
5.5. Neuroimagen.....	67
6. Análisis estadístico	68
6.1. Análisis estadísticos generales.....	68
6.2. Análisis de los datos de monitorización continua de la glucosa (CGM).....	69
6.3. Análisis de los datos de fMRI.	69
6.4. Análisis de correlación.....	70
RESULTADOS	71
ESTUDIO 1. Estudio de asociación entre la conectividad funcional en el hipotálamo, la nutrición precoz, y los niveles de glucosa en niños sanos de 6 años: seguimiento del estudio COGNIS.	73
ESTUDIO 2. Efectos a largo plazo de la nutrición precoz con leche materna o fórmula infantil, y su impacto potencial en el control de la homeostasis de la glucosa en niños sanos a los 6 años de edad: seguimiento del estudio COGNIS.	84
DISCUSIÓN.....	105
CONCLUSIONES.....	125
BIBLIOGRAFÍA.....	129
ANEXOS.....	159

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ACC	Corteza del cíngulo anterior/corteza cingulada anterior
ALA	Ácido α -linolénico
AMDR	Valor energético total
ARA	Ácido araquidónico
ARC	Núcleo arcuato del hipotálamo
BAZ	<i>z-score</i> del índice de masa corporal para la edad
BF	Lactancia materna
BFM	Masa grasa corporal
BMI	Índice de Masa Corporal
CGM	Monitorización continua de glucosa
CHs	Carbohidratos
CV	Coefficiente de variación de la glucosa
DHA	Ácido docosahexaenoico
DMH	Núcleo dorsomedial del hipotálamo
DPA	Ácido docosapentaenoico
DRI	Ingestas dietéticas de referencia
DT1	Diabetes tipo 1
DT2	Diabetes tipo 2
EF	Fórmula infantil experimental
EPA	Ácido eicosapentaenoico
EW	Exceso de peso
FC	Conectividad funcional
fMRI	Imagen por resonancia magnética funcional
FOS	Fructooligosacáridos
GDM	Diabetes mellitus gestacional
GV	Variabilidad Glicémica o Glucémica
GWG	Ganancia de peso durante el embarazo
HAZ	<i>z-score</i> de la talla para la edad
HbA1c	Hemoglobina glicosilada

HC	Perímetro cefálico o circunferencia de la cabeza
HMOs	Oligosacáridos de la leche materna
IFG	Giro frontal inferior
LA	Ácido linoleico
LC-PUFAs	Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga
LH	Hipotálamo lateral
MFGM	Membrana del glóbulo graso de la leche
MH	Hipotálamo medio
MSE	Entropía multiescala
MUFAs	Ácidos grasos monoinsaturados
<i>n</i>	Tamaño de muestra
n-3 PUFAs	Ácidos grasos poliinsaturados omega 3
n-6 PUFAs	Ácidos grasos poliinsaturados omega 6
NW	Normopeso
NWGV	Velocidad de ganancia de peso normal
pBMI	Índice de masa corporal pregestacional
PVN	Núcleo paraventricular del hipotálamo
RWGV	Velocidad de ganancia de peso rápida
SF	Fórmula infantil estándar
SFAs	Ácidos grasos saturados
SNC	Sistema Nervioso Central
SWGv	Velocidad de ganancia de peso lenta
VMN	Núcleo ventromedial del hipotálamo
WAZ	<i>z-score</i> del peso para la edad
WLZ	<i>z-score</i> del peso para la longitud

SUMMARY

SUMMARY

Nutrition during the first 1000 days of life (from conception to 2 years of life) has well established effects on growth, development, and metabolic functions, thus constituting a window of opportunity to intervene and reduce the risk of developing chronic non-communicable diseases during adulthood.

Glucose homeostasis depends on different functions carried out by the brain, pancreas, hepatocytes, adipose tissue, etc. The last trimester of pregnancy and the breastfeeding period constitute windows of opportunity for the programming of the development and functionality of these organs; thus, babies will be vulnerable to any alteration that could happen during this period. As a matter of fact, maternal metabolic alterations, such as obesity or gestational diabetes, or excess energy intake during the breastfeeding period could lead to hyperinsulinemia and insulin signaling disruptions, which could determine glucose control homeostasis alterations and higher cardiovascular risk later in life.

Breastfeeding is the gold standard of infant nutrition, due to its multiple health benefits, for the baby and the mother; its benefits are not only limited to the breastfeeding period, but they extend through adulthood, with long-term health repercussions, that include optimum growth and neurodevelopment, lower risk of: obesity, cardiovascular diseases, allergies and infections, autoimmune diseases (Type 1 diabetes, chronic bowel inflammatory disease, celiac disease...). Moreover, breastfeeding during infancy has been associated with reduced risk of type 2 diabetes (T2D), marginally lower insulin concentrations later in life, and lower blood glucose and serum insulin concentrations in infancy.

Nonetheless, breastfeeding is not always possible, because of complications or other reasons. Thus, it is important to develop infant formulas to close the nutritional and functional gap with human breast milk. New infant formulas are being usually supplemented with bioactive components with short- and long-term health effects, as well as on growth and neurodevelopment. Among these bioactive components infant formulas have been supplemented with, it is worth mentioning polyunsaturated fatty

acids (PUFAs), components from the milk fat globule membrane (MFGM), human milk oligosaccharides (HMOs), pre- and probiotics, etc. Recently, it has been reported that the supplementation of infant formulas with long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs) {arachidonic (ARA), eicosapentaenoic (EPA), and docosahexaenoic acids (DHA)}, components from the MFGM, pre- and probiotics, determines beneficial effects on brain development and cognitive function.

Many studies suggest that the central nervous system plays a key role in glucose regulation and, thus, in the development of metabolic pathologies when altered, including T2D and obesity. There are neurons sensitive to glucose in many brain areas, especially in the hypothalamus, which constitutes one of the most important brain regions regarding central eating control and energy expenditure. Obesity and diabetes have become worldwide public health problems in the last decades, increasingly affecting pediatric population. It is well known that obesity is a risk factor for the development of alterations in glucose metabolism and insulin resistance, preceding T2D. Thus, higher adiposity could promote the development of insulin resistance and later on, the development of diabetes. Due to the higher incidence of obesity and diabetes, it is important to identify windows of vulnerability that can contribute to the early programming of certain pathologies, with the aim of developing early intervention strategies, such as early nutritional strategies, to prevent the development of metabolic pathologies later in life, for example diabetes mellitus.

The present Doctoral Thesis has been carried out within the COGNIS study: *“Searching for novel functional ingredients for infant formula to improve human neurodevelopment”*. It is a randomized, double blinded nutritional intervention with a new infant formula supplemented with bioactive nutrients. 220 healthy term infants were included in the COGNIS study; of them, 170 were randomized between 0 and 2 months of life to receive during the first 18 months of life, either a standard infant formula (SF) or an experimental infant formula (EF) supplemented with bioactive nutrients: LC-PUFAs [ARA and DHA], MFGM components, synbiotics, nucleotides, sialic acid, and gangliosides. 50 exclusively breastfed (BF) infants were also included until 6 months of age, as a control group.

The main objective of the present Doctoral Thesis was to study the effects of early nutrition, with breast milk or infant formulas, on glucose homeostasis programming, brain function and growth in 6 years old children.

The following secondary objectives were stated:

- To determine the association of the type of diet during the first months of life on the potential functional differences of brain areas involved in eating behavior in 6 years old children.
- To evaluate the association between the type of diet during the first months of life and at 6 years old, and glucose homeostasis.
- To analyze the impact of early nutrition on body composition, and the latter on glucose homeostasis in 6 years old children.

Results

In the **first study**, we analyzed long-term potential differences depending on the type of diet with EF, compared to SF or breastfeeding (BF) during the first 18 months of life, on hypothalamic functional connectivity (FC) assessed at 6 years old. Furthermore, we studied the association between FC and mean glucose levels. A total of 62 children participating in the COGNIS study were included (SF: $n=22$; EF: $n=20$; BF: $n=20$). Brain function was assessed using functional magnetic resonance imaging (fMRI), and mean glucose levels using a continuous glucose monitoring (CGM) device at 6 years old. Moreover, nutrient intake was also analyzed during the first 18 months of life and at 6 years old using three-days dietary records.

EF and BF groups had lower FC between the medial hypothalamus (MH) and the anterior cingulate cortex (ACC) compared to those children who were fed with SF. Furthermore, the BF group had lower FC between MH and putamen extending to the middle insula, and higher FC between MH and inferior frontal gyrus (IFG) compared to the EF group. These areas are key regions in the salience network, involve in the processing of salience stimuli, eating motivation, and the desire to eat for hedonic reasons. Thus, the higher connectivity found in the MH-IFG network in the BF group,

was associated with lower simple sugars acceptable macronutrient distribution ranges (AMDR) at 6 months of age. Regarding linoleic acid intake at 12 months of age, we found a negative association with this network (MH-IFG), but only in the BF group. Moreover, BF children showed lower mean glucose levels at 6 years old compared to those who received SF.

In the **second study**, we analyzed the long-term effects of early nutrition on glycemic variability in healthy children at 6 years old. 92 children participating in the COGNIS study were included (SF: $n=32$; EF: $n=32$; BF: $n=28$). At 6 years old, mean glucose levels were obtained using a CGM device, nutrient intake was analyzed using three-days dietary records, and the body fat mass (BFM) percentage was calculated through the skinfolds with the Slaughter equations or using bioimpedance (TANITA®).

At 6 years old, BF children showed lower mean glucose levels and higher multiscale sample entropy (MSE) (glycemic variability) compared to those children fed with SF. Nonetheless, we did not find any differences in MSE values between EF and BF, suggesting functional similarities between them. We also studied the association between growth velocity and catch-up during the first 18 months of life, and glucose data at 6 years old. We only found statistically significant results for weight gain velocity from 0 to 6 months of age, showing that children with Normal and Slow weight gain velocity during the first 6 months of life presented higher MSE at 6 years old compared to those who had Rapid weight gain velocity; suggesting an early programming effect of slower weight gain velocity against the development of metabolic disorders later in life; similar to what we observed in breastfed children.

Conclusions

Conclusion 1: Children who were breastfed during the first 18 months of life presented higher multiscale sample entropy (MSE) (glycemic variability) at 6 years old, compared to those who received standard infant formula; those children who were fed with the experimental infant formula supplemented with different bioactive nutrients showed a similar pattern than breastfed children regarding glucose homeostasis regulation. At 6 years old, despite BF children had higher MSE or glycemic variability, their mean glucose levels were lower compared to those fed with the standard infant formula. These results suggest an early programming effect of human breast milk against the development of metabolic disorders in adulthood.

Conclusion 2: At 6 years old, functional connectivity variations between medial hypothalamus (MH) and other brain areas (*inferior frontal gyrus, putamen extending to insula, anterior cingulate cortex*), could be associated to the type of diet during the first 18 months of life (*breast milk vs. infant formulas*), and an inclined proclivity for hedonic eating later in life.

Conclusion 3: Breastfed children showed a brain functional connectivity between the medial hypothalamus (MH) and other brain areas (*inferior frontal gyrus, putamen extending to insula, anterior cingulate cortex*), which may be associated to a less hedonic eating pattern, in other words, less preference for eating foods with high content in simple sugars, fats or high calorie-dense foods. However, brain functional connectivity in these areas in those children who received infant formulas could be associated to a preference for high calorie-dense foods and excessive eating influenced by a more hedonic eating behavior rather than eating for physiological reasons, predisposing to the development of metabolic diseases, such as type 2 diabetes or obesity. Nevertheless, experimental formula fed children show a similar brain functional connectivity pattern between MH and anterior cingulate cortex than breastfed children, stating the possibility of developing a less hedonic eating behavior pattern compared to those children who were fed with a standard formula.

Conclusion 4: There was no statistically significant association between brain resting-state functional connectivity and mean glucose levels at 6 years old, regardless of the type of feeding received during the first 18 months of life.

Conclusion 5: Children with Normal or Slow weight gain velocity during the first 6 months of life presented higher glycemic variability at 6 years old, compared to those who had Rapid weight gain velocity. Similar to what we observed in breastfed children and suggest that those children with Normal or Slow weight gain velocity could associate a positive early programming effect regarding metabolic processes involved in glucose homeostasis, which could protect them against the development of chronic non-communicable diseases later in life.

Conclusion 6: At 6 years old, children's body fat mass (BFM) percentage did not show conclusive results regarding early nutrition. These results highlight the importance of other factors related to lifestyle during infancy that will influence the development of obesity.

Conclusion 7: The results obtained in the present doctoral thesis show the importance of early detection of glucose dysregulations in healthy children, which could help to develop new individualized intervention strategies during the first 2 years of life. The objective of these interventions should be to optimize the development of brain functionality and metabolic systems involved in glucose homeostasis regulation during infancy, to prevent the development of chronic diseases, such as obesity or type 2 diabetes in adulthood.

RESUMEN

RESUMEN

La nutrición durante los primeros 1000 días de vida (desde la concepción hasta los 2 años de vida) va a tener efectos sobre el crecimiento, desarrollo y las funciones metabólicas, constituyendo una ventana de oportunidad para intervenir y reducir el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles en la vida adulta.

La homeostasis de la glucosa depende de un conjunto de funciones llevadas a cabo por el cerebro, el páncreas, los hepatocitos, el tejido adiposo, etc. El último trimestre de la gestación y el período de lactancia son ventanas críticas de programación del desarrollo y funcionalidad de estos órganos, en los que los bebés van a ser vulnerables ante cualquier alteración que se pueda producir en dichos períodos. De hecho, las alteraciones metabólicas maternas como la obesidad o la diabetes gestacional, o el exceso de la ingesta energética durante el período de lactancia podrían favorecer la aparición de hiperinsulinemia y alteraciones en la señalización de la insulina, lo que puede determinar alteraciones del control de la homeostasis de la glucosa y aumento del riesgo cardiovascular en etapas posteriores de la vida.

La lactancia materna es el “*gold standard*” de la nutrición infantil, debido a los múltiples beneficios asociados a la misma, tanto para la salud del bebé como la de la madre; dichos beneficios no solo se limitan al período de lactancia, sino que se extienden a la vida adulta, con repercusiones en la salud a largo plazo, e incluyen un óptimo crecimiento y neurodesarrollo, menor riesgo de: obesidad, enfermedades cardiovasculares, alergias e infecciones, enfermedades autoinmunes (*Diabetes tipo 1, enfermedad intestinal inflamatoria crónica, enfermedad celíaca...*). Además, la lactancia materna durante la infancia se ha asociado con riesgo reducido de diabetes tipo 2 (DT2), concentraciones de insulina marginalmente inferiores en etapas posteriores de la vida, y menores niveles de glucosa en sangre y concentraciones de insulina sérica en la infancia.

Sin embargo, en ocasiones, la lactancia materna no es posible por complicaciones u otros motivos, de ahí la importancia de desarrollar fórmulas infantiles que se acerquen lo más posible a la composición nutricional y a la funcionalidad de la leche humana. Las nuevas fórmulas infantiles son suplementadas de forma habitual con diferentes componentes bioactivos con efectos demostrados para la salud a corto y largo plazo, así como sobre el crecimiento y el neurodesarrollo. Entre los diferentes componentes bioactivos con los que se están suplementando las fórmulas para lactantes, destacan los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs), componentes de la membrana del glóbulo graso de la leche (MFGM), oligosacáridos de la leche humana (HMOs), pre- y probióticos, etc. Recientemente se ha comprobado que la suplementación de una fórmula infantil con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFAs) {ácidos araquidónico (ARA), eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA)}, componentes de la MFGM, y pre- y probióticos, determina efectos beneficiosos sobre el desarrollo cerebral y la función cognitiva.

Cada vez más estudios sugieren que el sistema nervioso central juega un papel clave en la regulación de la glucosa y, por tanto, en el desarrollo de patologías metabólicas cuando se altera, incluyendo DT2 y obesidad. Hay neuronas sensibles a la glucosa en muchas áreas del cerebro, sobre todo en el hipotálamo, que constituye una de las regiones más importantes del cerebro involucrado en el control central de la alimentación y el gasto energético. La obesidad y la diabetes se han convertido en problemas de salud pública a nivel mundial en las últimas décadas, afectando cada vez más a la población pediátrica. Se sabe que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y resistencia a la insulina, precediendo a la DT2. Por lo que mayor adiposidad podría promover la aparición de resistencia a la insulina y más tarde, al desarrollo de diabetes. Con el aumento de la incidencia de obesidad y diabetes, es muy importante identificar ventanas de vulnerabilidad que puedan contribuir a la programación precoz de ciertas patologías, con el objetivo de desarrollar estrategias de intervención precoz, como estrategias nutricionales precoces para prevenir el desarrollo de patologías metabólicas en etapas posteriores de la vida, como la diabetes mellitus.

La presente Tesis Doctoral se ha llevado a cabo en el contexto del proyecto COGNIS: “Evaluación del efecto de una nueva fórmula con ingredientes específicos sobre el desarrollo neurocognitivo en lactantes”. Se trata de una intervención nutricional aleatorizada, a doble ciego, con una nueva fórmula infantil suplementada con nutrientes bioactivos. En el proyecto COGNIS se incluyeron 220 lactantes sanos nacidos a término; de estos, 170 fueron aleatorizados entre los 0 y 2 meses de vida para recibir durante los primeros 18 meses de vida una fórmula infantil estándar (SF) o una fórmula infantil experimental (EF) suplementada con nutrientes bioactivos: LC-PUFAs [ARA y DHA], componentes de la MFGM, simbióticos, nucleótidos, ácido siálico y gangliósidos. También se incluyeron 50 lactantes alimentados exclusivamente al pecho (BF) hasta los 6 meses de edad, como grupo control.

El objetivo principal de la presente Tesis Doctoral ha sido estudiar los efectos de la nutrición precoz, con leche materna o fórmulas infantiles, sobre la programación de la homeostasis de la glucosa, la función cerebral y el crecimiento en niños de 6 años.

Como objetivos secundarios se plantearon los siguientes:

- Determinar la asociación del tipo de alimentación en los primeros meses de vida con las potenciales diferencias en la función cerebral de áreas implicadas en la conducta alimentaria en niños de 6 años.
- Evaluar la asociación entre el tipo de alimentación de los niños en los primeros meses de vida y a los 6 años, y la homeostasis de la glucosa.
- Analizar el impacto de la nutrición precoz sobre la composición corporal, y de esta sobre la homeostasis de la glucosa en niños de 6 años.

Resultados

En el **primer estudio** se analizaron las potenciales diferencias a largo plazo dependiendo del tipo de dieta con EF, comparada con SF o lactancia materna (BF) durante los primeros 18 meses de vida, sobre la conectividad funcional (FC) del hipotálamo evaluada a los 6 años. Además, se estudió la asociación entre la FC y los niveles medios de glucosa. Se incluyeron un total de 62 niños que estaban participando

en el estudio COGNIS (SF: $n=22$; EF: $n=20$; BF: $n=20$). La función cerebral se evaluó mediante imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) y los niveles medios de glucosa se obtuvieron a través de un dispositivo de monitorización continua de glucosa (CGM) a los 6 años. Además, la ingesta de nutrientes se analizó también durante los primeros 18 meses de vida y a los 6 años a través de registros dietéticos de 3 días.

Los grupos alimentados con EF y BF presentaron menor FC entre el hipotálamo medio (MH) y la corteza cingulada anterior (ACC) comparados con los niños que fueron alimentados con SF. Además, el grupo BF mostró menor FC entre el MH y el putamen hacia la ínsula media, y mayor FC entre el MH y el giro frontal inferior (IFG) comparado con el grupo EF. Estas áreas son regiones clave en el sistema de saliencia, involucrado en el procesamiento de estímulos de saliencia, motivación por comer, y el deseo de consumir alimentos por razones hedónicas. De hecho, la mayor conectividad encontrada en la red MH-IFG en el grupo BF, se asoció con un menor valor energético total (AMDR) de azúcares simples a los 6 meses de edad. En cuanto a la ingesta de ácido linoleico a los 12 meses, se comprobó una asociación negativa con esta red (MH-IFG), pero solo en el grupo BF. Además, los niños alimentados al pecho (BF) mostraron menores niveles medios de glucosa a los 6 años comparados con los que recibieron SF.

En el **segundo estudio** se han estudiado los efectos a largo plazo de la nutrición precoz sobre la variabilidad glicémica o glucémica en niños sanos a los 6 años. Se incluyeron 92 niños que estaban participando en el estudio COGNIS (SF: $n=32$; EF: $n=32$; BF: $n=28$). A los 6 años, los niveles medios de glucosa se obtuvieron a través de un dispositivo de CGM, la ingesta de nutrientes se analizó a través de registros dietéticos de 3 días y se calculó el porcentaje de masa grasa corporal (BFM) mediante los pliegues con las ecuaciones de Slaughter o con el uso de bioimpedancia (TANITA®).

A los 6 años, los niños alimentados al pecho (BF) presentaron menores niveles medios de glucosa y mayor entropía multiescala (MSE) (variabilidad glucémica) comparados con los niños que recibieron SF. No obstante, no se encontraron diferencias en los valores de MSE entre los grupos EF y BF, sugiriendo similitudes funcionales entre ellos. También se estudió la asociación existente entre la velocidad de crecimiento y el catch-up durante los primeros 18 meses de vida, y los datos de glucosa a los 6 años. Solo

se encontraron resultados significativos para la velocidad de ganancia de peso de los 0 a los 6 meses de edad, mostrando que los niños con velocidad Normal y Lenta en la ganancia de peso durante los primeros 6 meses de vida presentaban mayor MSE a los 6 años comparados con los que tuvieron una velocidad Rápida de ganancia de peso, sugiriendo un efecto de programación precoz de una menor velocidad de ganancia de peso frente al desarrollo de alteraciones metabólicas en etapas posteriores de la vida, similar a lo observado en los niños alimentados al pecho.

Conclusiones

Conclusión 1: Los niños alimentados con leche materna durante los primeros 18 meses de vida presentaron mayor entropía multiescala (MSE) (variabilidad de la glucosa) a los 6 años, comparados con los que recibieron fórmula estándar; los niños alimentados con fórmula experimental suplementada con diferentes nutrientes bioactivos mostraron un patrón de regulación de la homeostasis de la glucosa similar a los niños alimentados al pecho. A los 6 años, a pesar de que los niños que recibieron leche materna presentaron una mayor MSE o variabilidad de la glucosa, sus niveles medios de glucosa resultaron más bajos comparados con el grupo que tomó fórmula estándar. Estos resultados sugieren un efecto de programación precoz de la leche materna frente al desarrollo de alteraciones metabólicas en la vida adulta.

Conclusión 2: A los 6 años de edad, las variaciones en la conectividad funcional entre el hipotálamo medio (MH) y otras áreas cerebrales (*giro frontal inferior, putamen extendido hacia ínsula, corteza cingulada anterior*), podrían estar asociadas al tipo de alimentación durante los primeros 18 meses de vida (*leche materna vs. fórmulas infantiles*), y a la inclinación por un comportamiento alimentario hedónico en etapas posteriores de la vida.

Conclusión 3: Los niños alimentados al pecho muestran una conectividad funcional cerebral entre el hipotálamo medio (MH) y otras áreas cerebrales (*giro frontal inferior, putamen extendido hacia ínsula, corteza cingulada anterior*), que parece estar asociada con un patrón de comportamiento alimentario menos hedónico, es decir, con

menos preferencia hacia el consumo de alimentos con alto contenido en azúcares simples, grasas o alta densidad energética. Sin embargo, la conectividad funcional cerebral en estas áreas en los niños que recibieron fórmulas infantiles podría estar asociada a una preferencia de alimentos con mayor densidad energética y a un consumo excesivo condicionado por una ingesta más hedónica que por razones fisiológicas, predisponiendo al desarrollo de enfermedades metabólicas, como la diabetes tipo 2 o la obesidad. No obstante, los niños que recibieron la fórmula experimental muestran un patrón de conectividad funcional cerebral similar entre el MH y la corteza cingulada anterior a los niños alimentados al pecho, indicando la posibilidad de desarrollar un patrón de comportamiento alimentario menos hedónico respecto a los niños alimentados con fórmula estándar.

Conclusión 4: No se observa asociación significativa entre la conectividad funcional cerebral en reposo y los niveles medios de glucosa en los niños a los 6 años, independientemente del tipo de alimentación que recibieron durante los primeros 18 meses de vida.

Conclusión 5: Los niños con una velocidad Normal o Lenta de la ganancia de peso durante los primeros 6 meses de vida muestran una mayor variabilidad de la glucosa a los 6 años, comparados con los que presentaron una velocidad Rápida de ganancia de peso. Al igual que el efecto observado en los niños alimentados al pecho, aquellos que muestran una velocidad Normal o Lenta de la ganancia de peso podrían asociar una programación precoz positiva de los procesos metabólicos relacionados con la homeostasis de la glucosa, que los protegería frente al desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles en etapas posteriores de la vida.

Conclusión 6: A los 6 años, el porcentaje de masa grasa (BFM) de los niños no mostró asociaciones concluyentes relacionadas con la alimentación precoz. Estos resultados inciden en la importancia de otros factores relacionados con el estilo de vida durante la infancia que van a influir en el desarrollo de obesidad.

Conclusión 7: Los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral muestran la importancia de la detección precoz de desregulaciones de la glucosa en niños sanos, que podría ayudar a diseñar nuevas estrategias de intervención individualizada en los primeros 2 años de vida. El objetivo de estas intervenciones debería ser optimizar el desarrollo de la funcionalidad cerebral y de los sistemas metabólicos implicados en la regulación de la glucosa durante la infancia, para prevenir el desarrollo de enfermedades crónicas, tales como la obesidad o la diabetes tipo 2 en la vida adulta.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. Homeostasis de la glucosa: Fisiología y “Eje intestino-cerebro”

1.1. Fisiología de la homeostasis de la glucosa

El proceso por el que se regula la glucosa en sangre, para mantener los niveles normales, se denomina homeostasis de la glucosa, la cual está estrechamente regulada para cubrir los requerimientos energéticos de los órganos vitales y mantener la salud [1].

El páncreas regula el metabolismo de la glucosa mediante la secreción de insulina o glucagón (hormonas producidas en las células pancreáticas β y α , respectivamente) según los niveles de glucosa en sangre [2]. El páncreas secreta insulina cuando aumentan los niveles circulantes en sangre de glucosa en el período postprandial. Las células β del páncreas están equipadas con sensores de glucosa, que aseguran la liberación de la cantidad correcta de insulina, para mantener los niveles de glucosa dentro del rango normal o euglicemia. En general, la secreción de insulina y glucagón se regula recíprocamente, con la reducción de insulina, el glucagón aumenta cuando se reducen los niveles de glucosa en situación de ayuno. Con la ingesta de comidas que contengan hidratos de carbono se produciría justamente la respuesta contraria. Este mecanismo asegura la asimilación y el uso apropiado de la glucosa dependiendo de su disponibilidad [3,4] (**Figura 1**).

Por otro lado, el hígado también tiene un papel importante en el control de la homeostasis de la glucosa, controlando varias vías del metabolismo de la glucosa, entre las que se incluyen la glucogénesis, la glucogenólisis, la glucólisis y la gluconeogénesis (**Figura 1**). El exceso de carbohidratos se transforma primero en el hígado en glucógeno, mediante la glucogénesis. En ayunas, el hígado genera glucosa para otros tejidos, como el cerebro y los músculos. Primero, hay un aumento en la hormona pancreática, glucagón, liberando glucosa del glucógeno almacenado en el hígado vía glucogenólisis. Durante períodos largos de ayuno (30 horas aproximadamente), se sintetiza glucosa

mediante gluconeogénesis. Mientras que la glucólisis, es crítica en el catabolismo de la glucosa en la mayoría de las células para generar energía [1,5].

El sistema nervioso central (SNC) contribuye significativamente a la homeostasis de la glucosa [6]. Para poder regular los niveles de glucosa en sangre, el sistema nervioso autónomo ayuda al sistema endocrino, modulando procesos complejos, como el comportamiento alimentario y la secreción hormonal de insulina y glucagón [2]. De hecho, la insulina actúa sobre el SNC, en particular en el hipotálamo, para regular la producción hepática de glucosa, controlando de esta forma el metabolismo de la glucosa de todo el cuerpo. Además, la insulina también actúa en el cerebro para regular la ingesta de alimentos y el metabolismo de la grasa, que podría regular indirectamente el metabolismo de la glucosa [6]. El eje hipotálamo-hipófisis, regula la secreción de hormona del crecimiento y las hormonas tiroideas, T₃ y T₄, que controlan a su vez los niveles de glucosa en sangre y el gasto energético. Para regular los niveles de glucosa en sangre, el sistema nervioso cuenta con neuronas sensibles a la glucosa en el cerebro, que se encuentran principalmente en el hipotálamo y en el tronco encefálico [2] (**Figura 1**).

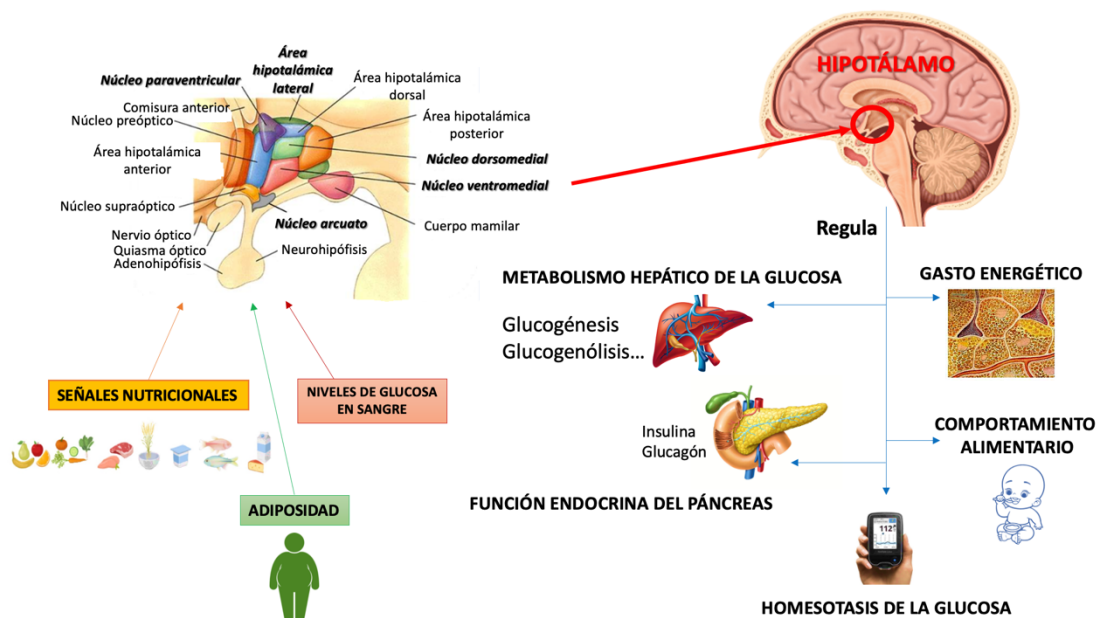


Figura 1. Mecanismos de homeostasis de la glucosa.

Por otra parte, la variabilidad glicémica o glucémica (GV) es un método de evaluación de la salud glicémica u homeostasis de la glucosa más sensible que los métodos clínicos tradicionales. La GV puede indicar la presencia de un exceso de excursiones glicémicas o cambios en la glucosa, y como consecuencia, el riesgo de presentar hiper- o hipoglucemias. Además, tiene en cuenta todas las concentraciones de glucosa en sangre durante un período de tiempo determinado para detectar mejor las oscilaciones que se produzcan en los niveles de glucosa, lo que permite conocer cómo el individuo regula y/o mantiene la homeostasis de la glucosa [7,8].

1.2. “Eje intestino-cerebro”: hipotálamo y sistema de saliencia.

El SNC juega un papel clave en la regulación de la glucosa y, por tanto, en el desarrollo de patologías metabólicas tales como diabetes tipo 2 (DT2) y obesidad [9–12]. Hay neuronas sensibles a la glucosa en muchas áreas del cerebro, sobre todo en el hipotálamo [13], que constituye una de las regiones más importantes del cerebro involucrado en el control central de la alimentación y el gasto energético [14]. De hecho, se encarga del control hedónico del apetito a través de áreas corticales y subcorticales del cerebro, permitiendo procesar información externa sensorial y de recompensa [15].

El “eje intestino-cerebro” está constituido por varias vías de intercambio hormonal y neuronal bidireccional que conecta el intestino y el cerebro, controlando nuestro comportamiento alimentario [16]. Diferentes mecanismos vinculan el intestino al cerebro en la regulación de la homeostasis metabólica. Las señales que se originan en el intestino en respuesta a los nutrientes durante la comida son enviadas al cerebro, informando al SNC del tamaño y composición de la comida. Principalmente, el hipotálamo es el que integra estas señales procedentes del intestino, junto con otras, para coordinar la regulación de la ingesta de alimentos, el gasto energético, y la homeostasis de la glucosa [17].

Las principales familias de hormonas gastrointestinales son las estimuladoras del apetito, como la grelina, que aumenta el hambre, y las estimuladoras de la saciedad, entre las que se encuentra la leptina, que envían señales al cerebro para reducir el

hambre y promover la saciedad. Además, la insulina juega un papel clave en el metabolismo de la glucosa, así como en el comportamiento alimentario, actuando como factor anorexigénico. Los receptores de insulina se encuentran ampliamente distribuidos por el cerebro, pero tienen una alta expresión en el núcleo arcuato (ARC) del hipotálamo. En particular, el aumento de los niveles en plasma de insulina se asocia con cambios en la actividad cerebral en la corteza del cíngulo anterior (ACC), en la corteza orbitofrontal, en la corteza sensoriomotora y en el hipotálamo. Por otra parte, es bien sabido que la grelina actúa a través del hipotálamo para influir en varias regiones del cerebro involucradas en la vía de recompensa al ingerir alimentos [16,18].

El hipotálamo está constituido por varios núcleos [ventromedial (VMN), dorsomedial (DMH), lateral (LH), paraventricular (PVN), y ARC], que contienen neuronas específicas sensibles a la glucosa que contribuyen a la regulación del metabolismo de la glucosa [19] (**Figura 2**).

El VMN contiene varias poblaciones neuronales con diferentes funciones, como promover el uso de glucosa, limitando la producción hepática de glucosa cuando los niveles en sangre son normales, y estimulando su absorción periférica [20,21]. El DMH está implicado en la regulación de la homeostasis energética, jugando un papel importante en la ingesta de alimentos y el peso corporal [22]. El LH tiene un papel esencial en el control del comportamiento alimentario y el metabolismo, y es también importante en los procesos de recompensa y refuerzo [23,24]. El PVN controla los sistemas neuroendocrino y nervioso autónomo, y por tanto, es clave integrando información central y periférica, y en el establecimiento de la homeostasis [25]. El ARC regula la ingesta de energía, el metabolismo de la glucosa, y el gasto energético [14]. Dicho núcleo recibe señales periféricas gracias a que la barrera hematoencefálica es semipermeable en esta área del cerebro. Las neuronas presentes en este núcleo reciben el nombre de “Neuronas de primer orden”, porque están en contacto directo con los factores periféricos de saciedad, y “Neuronas de segundo orden”. Las neuronas de primer orden se encargan de controlar el apetito, siendo sensibles a las señales de hambre y saciedad, tales como las hormonas intestinales (greлина), que alcanzan el ARC a través de la barrera hematoencefálica semipermeable, regulando el metabolismo de

la glucosa y el gasto energético, además de regular la ingesta de alimentos. Mientras que las neuronas de segundo orden procesan la información recibida, enviándola a múltiples circuitos neuronales fuera del hipotálamo, llevando a una respuesta integrada en la ingesta y el gasto energético [14,26]. Por tanto, el SNC tiene un papel clave en el control del metabolismo de la glucosa, la ingesta de alimentos y el peso corporal [14,26].

Existen evidencias de que el consumo de dietas con alto contenido en grasa e hidratos de carbono se asocia con desregulación hipotalámica en el cerebro humano. Se ha observado que la inflamación asociada con la obesidad produce daños a nivel hipotalámico, reduce la integridad de las estructuras cerebrales involucradas en los comportamientos de ingesta y recompensa, y empeora el rendimiento cognitivo. Además, contribuye a la resistencia a la insulina asociada a obesidad. Esta inflamación resulta en alteraciones en el balance de ingesta y gasto energético, favoreciendo comer más de lo necesario y mayor ganancia de peso. Pero no solo eso, como se puede observar en la **Figura 2**, si la madre presenta alguna patología durante el embarazo, como obesidad y/o diabetes, estas pueden tener consecuencias a largo plazo en la salud de sus hijos, es lo que se conoce como “*early programming*” o “programación precoz”. La alimentación de la madre también juega un papel importante, ya que se ha visto que una dieta alta en grasas solo durante el período de lactancia provoca alteraciones en el hipotálamo. De hecho, la dieta materna afecta a la función y plasticidad del hipotálamo, resultando en alteraciones de la homeostasis de la energía en su descendencia [27].

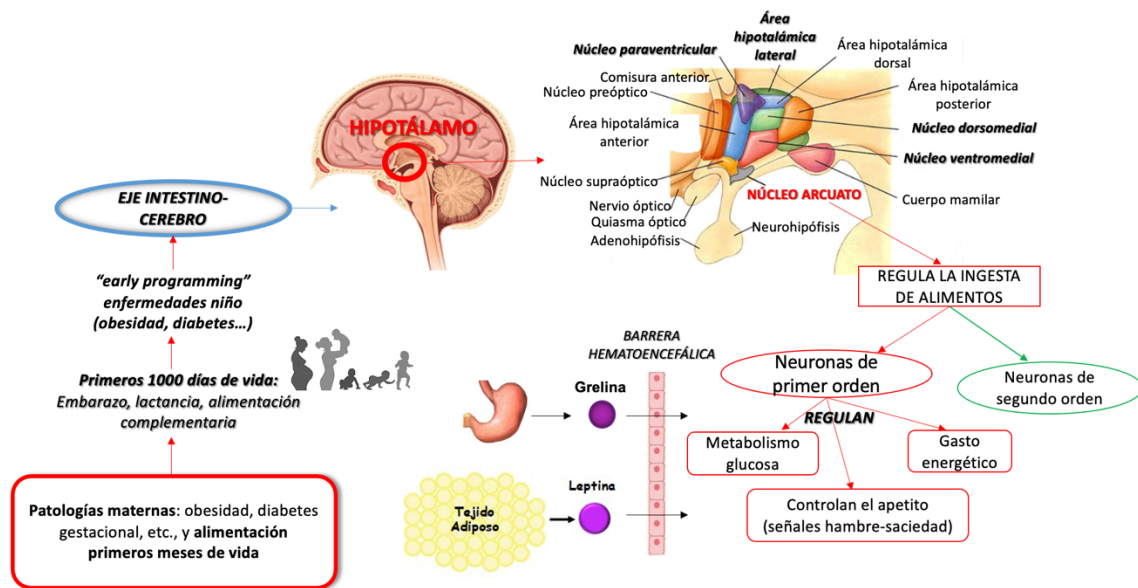


Figura 2. Eje intestino-cerebro. Importancia del hipotálamo en la regulación de la ingesta de alimentos y el metabolismo de la glucosa.

Procesos complejos como la autorregulación y el sistema de recompensa surgen de interacciones entre diferentes regiones cerebrales. Es por ello, que también es importante hablar del "sistema de saliencia", que se encarga del procesamiento de estímulos de saliencia, motivación por comer, y el deseo hedónico de consumir alimentos, es decir, comer por placer no por necesidad fisiológica [28,29]. El sistema de saliencia se refiere a un conjunto de regiones cerebrales, entre las que se incluyen ACC e ínsula, así como el hipotálamo [30].

Debido al aumento de las cifras de obesidad infantil en todo el mundo, es vital tener un conocimiento profundo de cuáles son las causas de esta enfermedad, ya sean ambientales (ambiente obesogénico), genéticas, alteraciones en la conectividad cerebral, etc. Esto permitirá desarrollar medidas precoces eficaces para su tratamiento y, sobre todo, para su prevención.

La obesidad se asocia con alteraciones en las funciones ejecutivas, como la toma de decisiones y el control inhibitorio, así como del sistema de recompensa, que dificultan el mantenimiento de hábitos de vida saludables, incluyendo la adherencia a una dieta sana [31,32]. De hecho, se asocia con mayor conectividad entre ínsula anterior

y ACC, que forman parte del sistema de saliencia, como se ha comentado anteriormente. Esto se traduce en peor autorregulación, lo que predice mayor probabilidad de fracaso del tratamiento durante una intervención para perder peso, ya que los individuos tienden a ser más impulsivos, perdiendo menos peso que los que tienen mayor capacidad de autorregulación; estos últimos, tendrían mayor frecuencia de consumo de alimentos saludables y mayor predisposición a la práctica de actividad física. Mientras que una menor autorregulación o una alteración de la misma, se ha asociado con consumo de alimentos altamente calóricos y un estilo de vida sedentario [28,31,32]. Además, se ha visto que la acumulación de grasa visceral se asocia con daño cerebral, provocando alteraciones en la sensibilidad del cerebro a señales que normalmente guían la homeostasis alimentaria. De hecho, mayor adiposidad visceral se ha asociado con alteraciones en el comportamiento alimentario, tal como alimentación adictiva; concretamente se asocia con alteraciones en la conectividad funcional de la ínsula, lo que se traduce en aumento del deseo de comer o ansia por la comida [33].

El giro frontal inferior (IFG) tiene también un papel crucial en la inhibición de señales hedónicas o de placer. Cuando se expone a un sujeto, con alguna alteración o lesión cerebral, a señales de alimentos sabrosos (suelen tener un alto contenido en grasas, azúcares simples y energía), puede ser más proclive a comer más de lo que necesita, mermándose el control inhibitorio [34].

El putamen tiene un papel significativo en comportamientos de búsqueda de recompensa, entre los que se incluyen comer y la búsqueda de alimentos. Es por ello que mayor conectividad funcional del putamen con el sistema de saliencia se ha asociado con mayor índice de masa corporal (BMI) en niños [35]. Comparados con los adultos, decisiones de autocontrol, como tomar alimentos más saludables con menos sabor (por ejemplo, las verduras), puede ser difícil para los niños, en los cuales las funciones de autorregulación y ejecutivas están madurando. De hecho, el desarrollo cerebral y las conexiones neuronales en las regiones de autocontrol no se completan hasta que la persona tiene aproximadamente 25 años. Por tanto, las decisiones alimentarias de los niños dependen de la interacción estrecha entre influencias biológicas internas (como mecanismos neuronales) e influencias sociales externas

(como el comportamiento alimentario de los padres). Sin embargo, desde un punto de vista neurobiológico, los niños tienden a elegir alimentos por motivos hedónicos, por lo que suelen decantarse por alimentos poco saludables, es decir, más sabrosos con alta densidad energética, y alto contenido en azúcares y grasas, lo que favorece el desarrollo de obesidad [36].

Por otra parte, el “eje microbiota-intestino-cerebro” también está implicado en la regulación del apetito. Se trata de una red de información bidireccional entre la microbiota intestinal y el cerebro, que puede aportar nuevas formas de proteger al cerebro frente al desarrollo de determinadas patologías, ya que la microbiota intestinal puede afectar al cerebro a nivel fisiológico, del comportamiento, y a las funciones cognitivas [37]. Se han identificado algunas vías de comunicación entre la microbiota intestinal y el SNC a través de: *a) el nervio vago; b) el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal; y c) el sistema inmune*. La microbiota de nuestro intestino produce neurotransmisores y metabolitos con propiedades neuroactivas que impactan sobre estas vías, y así sobre el desarrollo cerebral y la conducta. Los nutrientes van a impactar sobre la microbiota intestinal y sobre estas vías de conexión con el SNC, y por tanto, son capaces de modificar el desarrollo cerebral durante los primeros años de vida; de ahí la importancia de la dieta durante la vida precoz. El desarrollo del “eje microbiota-intestino-cerebro”, en situación de disbiosis intestinal, va a verse modificado y puede dar lugar al desarrollo de alteraciones del apetito o enfermedades metabólicas como obesidad o diabetes [38].

Los estudios de neuroimagen con resonancia magnética funcional (fMRI) han mostrado evidencia a favor del papel del cerebro en el metabolismo y regulación de la glucosa, y cómo la alteración de la homeostasis de la glucosa podría afectar a la funcionalidad del cerebro [39].

2. Papel de la nutrición precoz en la programación metabólica del crecimiento, neurodesarrollo, función cerebral y “Eje microbiota-intestino-cerebro”.

Los **primeros 1000 días de vida** (desde la concepción hasta los 2 años de vida) constituyen un período muy importante para el crecimiento y desarrollo, así como para la prevención del desarrollo de obesidad infantil, y otras enfermedades metabólicas como la diabetes [40]. Durante la **fase prenatal** (0-280 días de vida), entre los factores de riesgo se incluyen un mayor índice de masa corporal preconcepcional (pBMI) materno, un exceso en la ganancia de peso durante el embarazo o que la madre presente diabetes, ya sea gestacional o de tipo 1 [40]. La **fase postnatal**, en la que la alimentación juega un papel esencial, se divide a su vez en el período de nutrición precoz (lactancia materna vs. artificial) (280 días-6 meses) y el período de alimentación complementaria (6 meses-2 años) [40]. Por tanto, la gestación y la lactancia son períodos críticos para el desarrollo fetal y del bebé, donde nutrientes específicos son necesarios para un crecimiento óptimo. Alteraciones en la alimentación durante estos períodos tendrán impacto en el desarrollo de la descendencia, y aumentarán el riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas y patologías crónicas no transmisibles, entre otras, en la edad adulta [41].

La lactancia materna se considera el “*gold standard*” de la nutrición infantil. Esto es debido a los múltiples beneficios asociados a la leche materna humana, tanto para la salud del bebé como de la madre. De hecho, los beneficios de la leche materna no solo se limitan al período de lactancia, sino que se extienden a la vida adulta, con repercusiones a largo plazo en la calidad de vida [42]. Entre los beneficios asociados a la leche materna para la madre se incluyen a corto plazo, reducción de la depresión postparto, de la adiposidad y el peso, y de las infecciones, entre otros; a largo plazo, se ha comprobado que la leche materna reduce el riesgo de cánceres ginecológicos en la madre, así como de diabetes, síndrome metabólico, etc. [42,43]. En el caso del bebé, los beneficios también son múltiples. De hecho, la leche materna reduce la mortalidad infantil y mejora el tiempo de recuperación en caso de enfermedad [44], además favorece un desarrollo cerebral óptimo [45–47], y a largo plazo, se ha observado que reduce el riesgo de desarrollar DT2, sobrepeso y obesidad [43,48].

El patrón de crecimiento de los niños alimentados al pecho, considerado como óptimo, es diferente con respecto a los alimentados con fórmulas infantiles. Los niños alimentados al pecho tienen una velocidad lenta de crecimiento hasta los 12 meses, comparados con los alimentados con fórmulas infantiles [48–50].

La composición de la leche materna varía a lo largo del período de lactancia, de acuerdo con las necesidades del lactante, pero también varía de una madre a otra y entre poblaciones y según características específicas de la madre, como la dieta, la presencia de obesidad o diabetes, o el comportamiento alimentario de la misma [51,52]. Además, se han observado diferencias en la composición de la leche materna dependiendo del sexo del lactante [52]. Muchos de los componentes bioactivos presentes en la leche materna son capaces de inhibir la inflamación [53], y juegan un rol importante en el crecimiento y desarrollo infantil, así como en la regulación del apetito y la homeostasis energética [48]. La leche materna contiene cantidades variables de proteínas, grasas e hidratos de carbono, así como una microbiota dependiente de diferentes factores maternos y ambientales.

2.1. Programación del control de la homeostasis de la glucosa, del crecimiento y de la composición corporal.

La asociación entre una salud psicosocial pobre y el riesgo de obesidad y DT2 está bien establecida [54]. Determinados factores en la vida precoz van a programar el metabolismo de la glucosa, la sensibilidad a la insulina, y la respuesta neuroendocrina resultante de la exposición a estrés psicosocial. Se ha propuesto que el estatus de este “eje gluco-psicosocial” (GPA) a largo plazo se podría establecer durante ventanas críticas del desarrollo en los primeros años de vida mediante “*early programming*” o “programación precoz”. El ambiente metabólico y psicosocial durante etapas tempranas del desarrollo va a jugar un papel importante en el desarrollo estructural y funcional de los componentes del GPA. Hay evidencia científica respecto a que un ambiente intrauterino subóptimo, podría aumentar el riesgo de obesidad, DT2 y el desarrollo de resistencia a la insulina, entre otras patologías, en la vida adulta [55]. Por tanto, la

exposición a componentes alterados del estatus GPA materno, caracterizados por obesidad materna, diabetes gestacional o problemas psicosociales maternos, va a programar el desarrollo de enfermedades en sus hijos en etapas posteriores [55–57].

Se ha demostrado una mayor incidencia de abortos, prematuridad y mortalidad neonatal en embarazos de madres obesas y/o diabéticas. Además, las mujeres que presentan sobrepeso/obesidad y/o diabetes gestacional en embarazos previos, tienen disminuida la sensibilidad a la insulina comparada con las madres normopeso, iniciando el nuevo embarazo con resistencia a la insulina preexistente, que empeora durante la gestación [58]. De hecho, el incremento de la obesidad en embarazadas, está provocando el aumento de la incidencia de diabetes gestacional, asociada a complicaciones durante la gestación y perinatales [59]. La insulina no solo está involucrada en reducir la energía circulante mediante el aumento de la absorción de glucosa por parte de los tejidos periféricos, también es clave en la regulación del apetito y del peso corporal. Las alteraciones en la acción y secreción de insulina son comunes en individuos que estuvieron expuestos durante la vida precoz a condiciones nutricionales subóptimas, y a largo plazo llevará al desarrollo de DT2 [60]. El incremento de la ganancia de peso en niños que estuvieron expuestos a obesidad materna se asocia con hiperfagia, implicando alteraciones en la regulación central de la homeostasis energética y de la glucosa. Esto es debido a que el desarrollo perinatal del hipotálamo, clave en la regulación de la ingesta energética y el metabolismo de la glucosa, es sensible a señales metabólicas durante ventanas críticas del desarrollo [61].

Tras el nacimiento, las exposiciones producidas durante el período de lactancia no solo tienen efectos en la programación de la salud y la enfermedad a largo plazo, sino que también podrían amplificar los efectos de las exposiciones intrauterinas (ambiente subóptimo) sobre el riesgo de desarrollar patologías metabólicas a largo plazo. Una segunda alteración durante la vida postnatal podría desenmascarar o amplificar el efecto de “programación precoz”, contribuyendo al desarrollo o severidad de alteraciones metabólicas. En estudios realizados en animales se ha visto que una ingesta excesiva durante el período de lactancia conduce al aumento del peso corporal y la masa

grasa, así como a intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina en la descendencia de madres obesas [54].

La lactancia materna se ha asociado con riesgo reducido de DT2, con concentraciones de insulina marginalmente menores en etapas posteriores de la vida, y con menores niveles de glucosa en sangre y concentraciones séricas de insulina en la infancia [62]. Se ha observado que la microbiota intestinal afecta a diferentes procesos biológicos, incluido el metabolismo energético. La existencia de una profunda disbiosis del microbioma de la leche materna y del intestino de la madre podría dar lugar a cambios en el patrón metabólico de su hijo, favoreciendo el desarrollo de resistencia a la insulina, así como a la progresión hacia DT2 [63].

En el caso de los niños alimentados con fórmulas infantiles, suelen presentar una curva de crecimiento acelerada, mayor ingesta energética y de proteínas, así como baja concentración de LC-PUFAs respecto a la lactancia materna, características que pueden favorecer el desarrollo de obesidad infantil [40]. En estudios realizados en animales se ha observado que un consumo elevado de azúcar durante la gestación y la lactancia dan lugar a niveles elevados de insulina en plasma y glucosa en sangre, así como aumento del peso corporal tanto en las madres como en sus hijos. Además, también se reduce la expresión de receptores de insulina [41,54]. Estudios experimentales realizados en animales y humanos destacan que una ingesta temprana postparto elevada en carbohidratos aumenta la trayectoria de crecimiento y la adiposidad de su descendencia. Mientras que dietas ricas en LC-PUFAs durante la lactancia se han asociado con reducción del peso, la masa grasa y el tamaño de los adipocitos en la descendencia en modelos animales. No obstante, dietas con un ratio aumentado de LC-PUFAs omega 6 (n-6) y omega 3 (n-3), promueven la ganancia de peso y la adiposidad en su descendencia [54]. También se ha visto que una alimentación materna rica en grasas constituye un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones metabólicas, ya que dan lugar a homeostasis de la glucosa alterada y reducción de la sensibilidad a la insulina en todo el cuerpo en su descendencia [41]. Por otra parte, una ingesta alta de proteínas se ha asociado con ganancia de peso rápida con aumento de masa grasa, así como BMI elevado [54,64]. Es por ello que el período de lactancia materna no debería

pasarse por alto, ya que la leche materna está muy influenciada por la nutrición materna y el ambiente [41]. Mientras que en el período de alimentación complementaria habría que evitar una ganancia de peso rápida, la introducción temprana de alimentos sólidos y un alto consumo de proteínas [40].

El sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes es un factor de riesgo importante para el desarrollo de patologías crónicas, previamente consideradas como patologías del adulto, es el caso de la DT2, hígado graso no alcohólico, hipertensión, dislipidemia, así como dolores articulares y mayor riesgo de fracturas, y apnea del sueño [65–68]. Asimismo, estos niños tienen mayor riesgo de presentar sobrepeso u obesidad en la edad adulta [67], que se asocia con aumento de la morbilidad y mortalidad [69]. El desarrollo de la resistencia a la insulina se asocia principalmente con la acumulación excesiva de grasa corporal. El impacto de la epidemia de la obesidad durante la infancia se asocia a un aumento de la prevalencia de resistencia a la insulina en niños y adolescentes. De hecho, se ha observado que la obesidad en la infancia es un factor de riesgo importante para el desarrollo de resistencia a la insulina y DT2 en el adulto. Estudios de intervención han mostrado que la pérdida de peso se acompaña de una mejora en la sensibilidad a la insulina en niños obesos [70,71].

La incidencia de diabetes tipo 1 (DT1) y DT2 ha aumentado en población pediátrica en los últimos años. Se ha sugerido que el aumento de la obesidad es la causa más importante del aumento de la DT2. Mientras que el sobrepeso y la obesidad también parecen ser factores de riesgo relevantes en el desarrollo de DT1, contribuyendo al gran aumento de su incidencia en las últimas décadas [72]. La DT2 está precedida de una larga fase asintomática, prediabetes, representada por la presencia de alteraciones de la glucosa en ayunas y/o alteraciones en la tolerancia a la glucosa. Estas alteraciones están emergiendo entre la población pediátrica con sobrepeso y obesidad cada vez a edades más tempranas [73].

Es bien sabido que la obesidad se caracteriza por la acumulación excesiva de masa grasa. Las principales causas de su desarrollo son el consumo excesivo de alimentos de alta densidad energética y baja calidad nutricional, es decir, alimentos con un alto contenido en grasas saturadas, azúcares y sal, así como la falta de actividad física o el

sedentarismo [74]. Este ambiente obesogénico favorece que dicha patología se mantenga en el tiempo, dificultando su tratamiento. Es por ello, que las estrategias de prevención y tratamiento deben ir dirigidas no solo al individuo, sino a su ambiente y a elaborar políticas de salud pública.

La actividad física es esencial para un desarrollo físico y mental saludable durante los primeros años de vida. La prevalencia de inactividad física, considerada como un factor clave modificable en la prevención y el tratamiento de la obesidad infantil, ha alcanzado valores alarmantes entre la población joven en Europa [75,76]. La inactividad física es uno de los principales factores de riesgo de muerte prematura a nivel mundial. De hecho, España se encuentra entre los países europeos con mayor prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad severa en niños y adolescentes [75]. Además, en animales se ha visto incluso que el ejercicio materno protege a su descendencia del desarrollo de obesidad, aportando nueva información para la prevención y el tratamiento de alteraciones metabólicas durante los primeros años de vida [77].

La prevención del sobrepeso y la obesidad, así como la detección de alteraciones de la glucosa, debería comenzar desde el período preconcepcional, continuando durante el embarazo y las primeras etapas de la vida (primeros 1000 días de vida). De esta forma, se lograrían prevenir patologías crónicas no transmisibles en etapas posteriores. Por tanto, intervenciones precoces podrían evitar el desarrollo de sobrepeso/obesidad en la infancia, reduciendo el riesgo de que se presenten en la vida adulta, así como sus patologías crónicas asociadas. Para ello, es necesario elaborar programas de intervención eficaces para su tratamiento y, sobre todo, para su prevención.

2.2. Programación nutricional y metabólica del neurodesarrollo y función cerebral

Los primeros 1000 días de vida constituyen también el período más crítico para el desarrollo cerebral, por lo que una nutrición óptima va a ser esencial [78,79]. A menudo, déficits nutricionales durante la infancia precoz pueden tener efectos irreversibles sobre el desarrollo cognitivo y la salud mental a largo plazo. El desarrollo cognitivo durante la

infancia es un proceso complejo que está influenciado por múltiples factores genéticos y ambientales, que interactúan entre sí. La alimentación, es un factor ambiental modificable clave en el neurodesarrollo y la función cerebral [78,80]. Los déficits nutricionales durante la infancia se asocian con bajos logros académicos y problemas psicológicos. Las intervenciones nutricionales pueden tener efectos beneficiosos corrigiendo los déficits nutricionales, sobre todo si se llevan a cabo durante etapas precoces del desarrollo [79]. Los niños con una nutrición adecuada tendrán más posibilidades de alcanzar su potencial en cuanto a desarrollo cognitivo, motor, y habilidades socioemocionales. Por tanto, las estrategias de prevención deberían enfocarse en asegurar mayor calidad de los alimentos en la etapa preconcepcional, durante la gestación, la lactancia, y durante los primeros 2 años de vida, con el objetivo de conseguir una programación adecuada del desarrollo cerebral [81].

Los efectos de los nutrientes en el cerebro se basan en el momento, la cantidad y la duración de la exposición. Este principio se basa en que el cerebro es un órgano heterogéneo, ya que está compuesto de diferentes regiones y procesos, como son la mielinización o la producción de neurotransmisores, cada uno de los cuales tiene una trayectoria de desarrollo y unos requerimientos nutricionales diferentes. Aunque todos los nutrientes son necesarios para el desarrollo y función cerebral, ciertos nutrientes tienen un alto impacto durante la vida precoz; este es el caso de los hidratos de carbono, especialmente glucosa y lactosa, lípidos, proteínas, hierro, zinc, yodo, ácido fólico y vitamina B₁₂. El impacto es mayor en el feto y en etapas tempranas de la infancia debido a los altos requerimientos del cerebro en estas edades [81–83].

Los lípidos forman parte de la estructura del SNC y juegan un papel importante a nivel funcional, estimulando el desarrollo, migración y diferenciación de las células nerviosas, las cuales forman parte de la materia gris y blanca, y de los núcleos nerviosos [80]. Entre los lípidos más destacados por su papel en el neurodesarrollo se encuentran los PUFAs esenciales, concretamente el ácido linoleico (LA, precursor de la serie n-6), y el α -linolénico (ALA, precursor de la serie n-3), así como los LC-PUFAs, el ácido araquidónico (ARA, n-6), y los ácidos grasos docosahexaenoico (DHA, n-3) y eicosapentaenoico (EPA, n-3), los cuales tienen un papel crucial en la formación de las

membranas celulares de la estructura cerebral y en la mielinización neuronal durante el neurodesarrollo en la infancia [78,84]. El DHA se acumula en la corteza cerebral y en el hipocampo, áreas del cerebro asociadas con el aprendizaje y la memoria [84]. Por último, los ácidos grasos saturados (SFAs) tienen también funciones metabólicas y estructurales en el SNC [80].

La fracción grasa de la leche materna, juega un papel importante como fuente de energía, aportando 40-55% del total de la energía de la leche materna, además de tener funciones estructurales [53,85]. Cabe destacar su contenido en LC-PUFAs, concretamente en DHA y EPA. La estructura y función cerebral depende de un aporte constante y suficiente de EPA y DHA a través del torrente sanguíneo [86]. Además, el ARA es el LC-PUFA más predominante en la leche materna [87]. Los niveles de EPA, DHA y ARA en el lactante dependen de la ingesta dietética a través de la leche materna [86,87], para cubrir las necesidades nutricionales y del desarrollo del lactante. Entre la fracción grasa también destaca la membrana del glóbulo graso de la leche materna (MFGM), formada por una mezcla heterogénea de proteínas, fosfolípidos, esfingolípidos, gangliósidos, colina, ácido siálico y colesterol; por tanto, los componentes de la MFGM son una fuente de LC-PUFAs cuantitativamente muy importante. Los glóbulos grasos de la leche materna se pierden en el procesamiento de las fórmulas infantiles al reemplazar la fracción grasa por aceites vegetales [88]. Se ha comprobado un papel relevante de los componentes de la MFGM en el desarrollo del “eje microbiota-intestino-cerebro” [38].

Otros componentes de la leche, los gangliósidos, tienen un papel importante en el desarrollo estructural y funcional del cerebro [89,90]. El ácido siálico se encuentra unido a gangliósidos en el tejido cerebral en mayor proporción que en ningún otro tejido, es por ello que se considera que también tiene un papel importante a nivel estructural y funcional en el sistema nervioso [91].

Un aporte de proteínas adecuado resulta imprescindible para un crecimiento somático lineal apropiado tanto prenatal como durante la infancia, que a su vez constituye un factor predictor neuroconductual. Por tanto, mejorar la ingesta proteica y el crecimiento lineal durante la infancia es clave en el desarrollo cognitivo en etapas

posteriores [82]. Por otra parte, la concentración de aminoácidos libres presentes en la leche materna podría tener un efecto regulador del apetito a nivel central [49].

Los hidratos de carbono son claves en la función cerebral. Sobre todo, la glucosa, que constituye la principal fuente de energía del cerebro y, por tanto, es esencial para su funcionamiento [92]. De hecho, una regulación estrecha del metabolismo de la glucosa es crítica para la fisiología cerebral. Alteraciones en la regulación del metabolismo normal de la glucosa podrían dar lugar al desarrollo de diversos desórdenes o patologías a nivel cognitivo y en el resto del organismo. El cerebro constituye aproximadamente el 2% del peso corporal, sin embargo, consume hasta un 20% de glucosa. Las neuronas y los astrocitos se han descrito como las principales células consumidoras de glucosa. Además, el metabolismo de la glucosa aporta la energía necesaria y los precursores para la biosíntesis de neurotransmisores [83].

De acuerdo con diversos estudios, el consumo de glucosa, así como la variabilidad glucémica o alteraciones en la tolerancia a la glucosa, influyen en la función cognitiva. Existen evidencias de que las alteraciones en la tolerancia a la glucosa dan lugar a problemas en la función cognitiva. De hecho, alteraciones en la tolerancia a la glucosa se han asociado significativamente con retrasos a corto plazo en la memoria verbal y visoespacial. Las evidencias sugieren que ciertos dominios cognitivos son más sensibles que otros a alteraciones producidas en la tolerancia a la glucosa, asociándose con detrimentos en la memoria verbal inmediata, sobre todo en la memoria lógica. La memoria de trabajo, la atención y la memoria visoespacial también parecen estar asociadas negativamente con alteraciones en la tolerancia a la glucosa [93]. La edad influye en la relación existente entre la tolerancia a la glucosa y el desempeño cognitivo, por lo que se puede predecir que a diferentes edades se verán afectados diferentes dominios cognitivos al alterarse la tolerancia a la glucosa [93]. Los niños son más vulnerables a alteraciones en el aporte de glucosa que los adultos, ya que por gramo de peso el tejido cerebral del niño usa más glucosa que el del adulto. Además, el cerebro de los niños es relativamente mayor y más activo por peso que el de los adultos [92].

La lactosa es el hidrato de carbono más abundante en la leche materna, debido a las altas necesidades energéticas del cerebro humano [53]. Los oligosacáridos de la

leche materna (HMOs) actúan como prebióticos, favoreciendo el crecimiento de ciertas cepas bacterianas beneficiosas, como es *Bifidobacterium infantis*, protegiendo frente a bacterias patógenas, así como ayudando a prevenir diarreas e infecciones respiratorias en el neonato [49,53].

Aparte de los componentes nutricionales, la leche materna contiene diversos microorganismos, que están involucrados en la colonización del intestino del bebé. La leche materna es fuente de probióticos y bacterias comensales como *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., y *Clostridiales* spp., entre otras, que el bebé va a ir adquiriendo gradualmente a través de la lactancia, aunque diferentes factores contribuyen a su composición, como la edad gestacional, el tipo de parto, la nutrición y composición corporal de la madre, el uso de antibióticos, y la localización geográfica [94].

Los grupos bacterianos más prevalentes en leche materna madura son *Streptococcus* spp., *Enterobacteriaceae* y el grupo *Lactobacillus/Lactococcus/Pediococcus* [95]. Adicionalmente, se ha demostrado que el género *Bifidobacterium* es predominante en la microbiota intestinal de niños alimentados al pecho, beneficiando al huésped acelerando la maduración de la respuesta inmune, así como mejorando la función de la barrera intestinal, y dando lugar al aumento de la producción de acetato. En concreto, *Bifidobacterium longum* subsp. *Infantis* (*B.infantis*) genera una relación de simbiosis con el huésped que protege al neonato y nutre una microbiota intestinal saludable previa al destete. Para aportar los beneficios asociados con *B.infantis* se han desarrollado diferentes cepas en las últimas décadas para añadirlas a las fórmulas infantiles, con el objetivo de que se asemejen más a la leche materna. El *B.infantis* está bien adaptado a la microbiota del bebé, en parte debido a su habilidad para consumir carbohidratos complejos que se encuentran en la leche materna, como es el caso de los HMOs, que actúan como prebióticos alimentando a las bacterias benéficas del intestino favoreciendo así un buen funcionamiento del mismo [96–98]. Como se ha mencionado anteriormente, la disbiosis de esta microbiota se relaciona con una amplia variedad de enfermedades como obesidad, síndrome metabólico, alergia, etc. [99]. Evidencias recientes muestran que el viroma neonatal también está modulado por la lactancia materna, ya que la leche materna humana contiene virus que se transmiten de la madre

al bebé, colonizando el tracto gastrointestinal del mismo. Estos virus incluyen retrovirus, bacteriófagos y otras partículas virales. En concreto, los bacteriófagos se encuentran de forma mayoritaria, y tienen la habilidad de matar bacterias [98]. Es importante destacar que existen diversos factores ambientales, genéticos, e inmunológicos que personalizan el microbioma de la leche materna [100]. De hecho, el peso corporal de la madre influye sobre la microbiota de su leche. La leche de madres obesas incluye una comunidad bacteriana menos diversa comparada con la leche de madres con normopeso, asociándose con mayor número de *Staphylococcus* y menor número de *Bifidobacterium*. Por otra parte, el malestar o estrés psicosocial materno postnatal podría alterar la microbiota intestinal materna, lo que podría afectar a las bacterias presentes en la leche materna. Además, la microbiota de la leche materna se ve afectada por la dieta de la madre; por ejemplo, un consumo elevado de alimentos de alta densidad calórica se asocia positivamente con una abundancia relativa de *Firmicutes* en la microbiota intestinal materna, lo que podría inducir cambios de forma indirecta en la microbiota de la leche materna, y por tanto, en la microbiota intestinal del bebé [98].

La microbiota intestinal tiene un papel importante en la ingesta energética y el almacenamiento de grasa, habiéndose observado que ratones con una microbiota intestinal normal tienen menor ingesta de alimentos, y la introducción de ciertos microorganismos favorece el aumento de la grasa corporal total y la disminución de la sensibilidad a la insulina [101]. Por tanto, la transferencia de una microbiota normal presente en la leche materna al tubo digestivo del lactante se relaciona con mejor tolerancia digestiva, menor frecuencia e intensidad de disfunciones en el “eje microbiota-intestino-cerebro”, y mejora de la inmunidad [100].

Sin embargo, en ocasiones, la lactancia materna no es posible porque surgen complicaciones [102] o por cualquier otro motivo. De ahí la importancia de desarrollar fórmulas infantiles que se asemejen lo más posible a la composición nutricional y funcional de la leche materna, así como a los efectos que tienen estos componentes bioactivos en la salud a corto y largo plazo, tanto en el crecimiento como en el desarrollo cognitivo [103]. Con este objetivo, en los últimos años se están suplementando las

fórmulas infantiles con componentes bioactivos tales como LC-PUFAs, MFGM, HMOs, pre- y probióticos, entre otros [104].

Para conseguir mayor similitud entre la flora intestinal de lactantes alimentados con fórmulas infantiles y al pecho, las fórmulas infantiles se han suplementado con carbohidratos no digeribles que actuarán como prebióticos, y con probióticos, como *bifidobacteria* y *lactobacilli* para lograr una colonización gastrointestinal similar a la de los lactantes alimentados al pecho [105].

Los prebióticos más comunes son carbohidratos no digeribles, desde disacáridos a polisacáridos. Los prebióticos que se añaden más a menudo a las fórmulas infantiles son los galactooligosacáridos, los fructooligosacáridos (FOS) y la povidextrosa. Se añaden a las fórmulas infantiles para estimular el crecimiento de bacterias beneficiosas como *bifidobacteria* y *lactobacilli*, con la intención de establecer un microbioma gastrointestinal en los niños alimentados con fórmulas similar al de los alimentados al pecho. Los prebióticos cambian la actividad metabólica intestinal, tienen un efecto bifidogénico y acercan la frecuencia y consistencia de las heces de los niños alimentados con fórmulas a la de los lactantes alimentados al pecho [105–107]. Mientras que los probióticos que contienen normalmente las fórmulas infantiles son *Bifidobacterium* spp. (como *B.lactis*) y *Lactobacillus* spp. (como *L. reuteri* o *L. rhamnosus*) [105,107]. La suplementación de fórmulas infantiles con *Bifidobacterium lactis* (*B.lactis*) se ha asociado con riesgo reducido de infecciones gastrointestinales en niños [105,106].

Varios estudios han reportado que la suplementación de fórmulas infantiles con LC-PUFAs, como ARA, EPA y DHA [108], oligosacáridos específicos [109], y pre- y probióticos [110,111], determina efectos beneficiosos en el neurodesarrollo y la función cognitiva [45,103,112]. El aporte de LC-PUFAs también va a influir sobre la composición de la microbiota intestinal, la agudeza visual, el desarrollo psicomotor y cognitivo, así como el funcionamiento de las redes neuronales [113–115]. Además, se ha observado que las fórmulas infantiles suplementadas con MFGM también tienen efectos positivos sobre el desarrollo neurológico [116,117]. La suplementación de MFGM en las fórmulas infantiles junto a LC-PUFAs, ácido siálico, simbióticos, gangliósidos, entre otros componentes, se ha asociado a menos problemas de conducta (problemas afectivos y

externalizantes) y mejor desarrollo cognitivo, especialmente del lenguaje [118–120], y cambios en la estructura cerebral a los 6 años de edad [121]. Adicionalmente, los niños alimentados con una fórmula infantil suplementada con simbióticos (pre- y probióticos), LC-PUFAs y componentes de la MFGM presentaron características del lenguaje similares a los lactantes alimentados al pecho [115].

2.3. Programación precoz de la conducta alimentaria

Los problemas alimentarios, del peso corporal, y de los hábitos dietéticos a menudo comienzan durante la infancia, persistiendo en la edad adulta [122]. La correlación existente entre nutrientes, alimentos y patrones dietéticos tiene implicaciones importantes, especialmente en la prevención y el desarrollo de enfermedades crónicas, como la diabetes. Las preferencias alimentarias van cambiando a lo largo de la vida, bajo la influencia de diversos factores biológicos, sociales y ambientales, es por ello que estas preferencias son clave en la elección de los alimentos, y, por tanto, en la calidad de la dieta [123].

La alimentación es un comportamiento complejo determinado por la interacción entre diferentes señales de homeostasis energética, circuitos neuronales involucrados en la regulación energética y circuitos relacionados con las propiedades de recompensa de los alimentos. El estrés durante la vida precoz se asocia con la vulnerabilidad de desarrollar problemas del comportamiento que persisten hasta la edad adulta. También afecta a parámetros metabólicos y del comportamiento que influyen en el comportamiento alimentario [124]. Por tanto, el comportamiento alimentario está influenciado tanto por factores intrínsecos como extrínsecos. Entre los factores intrínsecos se encuentran los mecanismos fisiológicos, como la liberación de hormonas (insulina, grelina, leptina, entre otras), el efecto del hipotálamo en la regulación del metabolismo de la glucosa, el gasto energético, y el control del apetito, el sistema de saliencia en la inhibición/estimulación de un comportamiento alimentario hedónico, y el “eje microbiota-intestino-cerebro”. Por otra parte, entre los factores extrínsecos (el ambiente del lactante) se encuentran la presencia de factores estresantes, la conducta

y hábitos alimentarios de los padres, ver la televisión durante las comidas, el marketing televisivo, etc. [124–127].

Como se ha mencionado previamente, la exposición a experiencias o factores ambientales durante la vida precoz influye en la programación del desarrollo cerebral y puede afectar al control del apetito, del comportamiento alimentario y al peso corporal en etapas posteriores de la vida. Sin embargo, no existe consenso sobre la relación entre el estrés neonatal y el comportamiento alimentario [125].

Diversos estudios han demostrado que la exposición a estrés neonatal puede llevar al consumo de alimentos con mejor palatabilidad en la edad adulta, posiblemente debido a efectos en los mecanismos hedónicos del comportamiento alimentario. Por otra parte, se ha visto que los individuos que se distraen durante la comida (por ejemplo, viendo la televisión) tienden a mostrar más hambre y a comer más en la siguiente comida. Además, la comida se considera un estímulo importante de recompensa, especialmente alimentos con mayor palatabilidad ricos en azúcares y/o grasas. La ingesta repetida de estos alimentos con mayor palatabilidad induce cambios neuroquímicos en regiones cerebrales involucradas en el sistema de recompensa (sistema de saliencia), influyendo sobre la frecuencia, cantidad, y calidad de los alimentos ingeridos. En este caso, la señalización homeostática puede ser anulada por el placer por comer alimentos con mayor palatabilidad, lo que puede contribuir al desarrollo de obesidad y sus enfermedades asociadas [124,125].

Por otra parte, el comportamiento alimentario normal está coordinado por un balance muy estrecho entre mecanismos homeostáticos intestinales y extraintestinales, así como por mecanismos hedónicos. La adicción a los alimentos representa un comportamiento alimentario complejo mal adaptativo que refleja alteraciones en interacciones del “eje microbiota-intestino-cerebro” y cambios hacia mecanismos hedónicos. Esto se une a que los alimentos con mayor palatabilidad (mayor densidad energética, y contenido en azúcares simples y/o grasas) son económicamente más asequibles que los productos frescos y, además se favorece su venta mediante el marketing televisivo, dando lugar a una alimentación más hedónica mediante mecanismos centrales e intestinales [126].

Se ha observado que individuos con obesidad y adicción a la comida son más propensos que los individuos delgados u obesos sin adicción a la comida a presentar una motivación acentuada hacia alimentos con mayor palatabilidad, consumiendo más calorías procedentes de la grasa y la proteína, y tienen al menos un 20 % de prevalencia de presentar comorbilidades, como depresión, atracón, y disminución de la calidad de vida [126]. En el desarrollo de adicción patológica a los alimentos, los primeros 1000 días de vida son cruciales para el “eje microbiota-intestino-cerebro”. Es bien sabido que la microbiota del lactante es sensible a la nutrición precoz [126]. Actualmente, no existe evidencia en humanos de que la adicción a alimentos sea resultado de una alteración de la microbiota intestinal, o que esa adicción esté dirigida por metabolitos particulares de la microbiota. Dada la complejidad y la señalización bidireccional del “eje microbiota-intestino-cerebro” es poco probable que un único metabolito microbiano pueda explicar causalmente los cambios en el comportamiento. Considerando la influencia de experiencias durante la vida precoz, factores ambientales, estrés, emociones, factores genéticos, e influencias dietéticas en humanos, las influencias de la microbiota podrían explicar solo una pequeña parte del desarrollo de adicción a los alimentos [126].

El establecimiento de prácticas alimentarias que contribuyen a los hábitos nutricionales a lo largo de la vida y a la salud general comienza durante los primeros años de vida (primeros 1000 días de vida) [127]. El reconocimiento de sabores y olores se desarrolla en el período fetal, en el cual el feto traga líquido amniótico, que tiene el sabor de la dieta de la madre. Durante los primeros años de vida, la mayoría de lactantes y niños prefieren sabores dulces y salados. Los sabores dulces tienen un potente estímulo psicobiológico y claramente aumentan la palatabilidad de los alimentos; mientras que los sabores amargos, como los de las verduras, a menudo generan rechazo la primera vez, pero se acaban aceptando cuando se siguen ofreciendo. Después del nacimiento, los niños alimentados al pecho se exponen a sabores de la dieta materna a través de su leche, sin embargo, los alimentados con fórmulas infantiles se acostumbran a un único sabor, por lo que más tarde les puede resultar más difícil aceptar una dieta variada con diferentes sabores [123]. Por este motivo, es muy importante ofrecer

variedad de alimentos desde el período de la alimentación complementaria, así como diferentes texturas, para evitar el rechazo de ciertos alimentos en etapas posteriores.

Debido al incremento en la prevalencia de obesidad infantil, actualmente se está prestando especial atención al comportamiento alimentario de los niños y a cómo cambiarlo hacia un patrón más saludable. Una actitud controladora de los padres hacia la alimentación de sus hijos (usar la comida como recompensa, obligarles a comer, etc.) tiene el efecto contrario al deseado [128]. Los padres son el modelo a seguir y, por tanto, influyen en gran medida en el comportamiento alimentario de sus hijos. Son ellos los que planifican las comidas familiares y hacen la compra, por tanto, de acuerdo con las preferencias alimentarias de los padres habrá mayor o menor disponibilidad de ciertos alimentos. Los niños desarrollan las preferencias alimentarias a través de la exposición consistente a ciertos alimentos. Es por ello que la disponibilidad de alimentos, como frutas y verduras, es crucial para establecer unos hábitos alimentarios saludables en los niños [122,127,129].

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis

Los niños sanos que muestran mayor variabilidad glicémica son más susceptibles de presentar alteraciones en la función cerebral.

2. Objetivos

2.1. General

Estudiar los efectos de la nutrición precoz, con leche materna o fórmulas infantiles, sobre la programación de la homeostasis de la glucosa, la función cerebral y el crecimiento en niños de 6 años.

2.2. Secundarios

- Determinar la asociación del tipo de alimentación en los primeros meses de vida con las potenciales diferencias en la función cerebral de áreas implicadas en la conducta alimentaria en niños de 6 años.
- Evaluar la asociación entre el tipo de alimentación de los niños en los primeros meses de vida y a los 6 años, y la homeostasis de la glucosa.
- Analizar el impacto de la nutrición precoz sobre la composición corporal, y de esta sobre la homeostasis de la glucosa en niños de 6 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

La presente Tesis Doctoral se enmarca en el estudio COGNIS y se presentan algunos de los datos obtenidos sobre ingesta dietética, homeostasis de la glucosa, crecimiento, composición corporal y neuroimagen de los participantes del estudio COGNIS durante los primeros 18 meses de vida y a los 6 años de edad.

1. Comité de ética, consentimiento informado y permisos

El estudio COGNIS se ha llevado a cabo siguiendo los principios actualizados de la Declaración de Helsinki II [130,131]. El proyecto y los protocolos han sido aprobados por el Comité de Investigación Bioética de la Universidad de Granada (España), así como el Comité de Investigación Bioética del Hospital Clínico Universitario San Cecilio y el Hospital Universitario Materno Infantil de Granada (España). Todas las familias fueron informadas sobre los procedimientos y cada madre, padre o tutor legal firmaron un consentimiento informado antes de incluir en el estudio a sus hijos.

2. Diseño, población de estudio y composición nutricional de las fórmulas infantiles

El estudio COGNIS es un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado a doble-ciego, con una intervención nutricional (registrado en www.ClinicalTrials.gov, identificador: NCT02094547). Un total de 220 niños españoles sanos fueron incluidos en el estudio COGNIS; de ellos, 170 fueron aleatorizados (proporción 1:1) para recibir durante los primeros 18 meses de vida una de las siguientes fórmulas infantiles:

- **Fórmula estándar (SF) (n=85):** Lactantes que recibieron una fórmula infantil estándar.
- **Fórmula experimental (EF) (n=85):** Lactantes que recibieron una fórmula infantil enriquecida con componentes de la MFGM [10% del contenido total de proteínas (wt:wt)], LC-PUFAs, entre los que se incluían DHA y ARA, simbióticos [fructooligosacáridos (FOS): con una proporción de inulina 1:1; *Bifidobacterium*

longum subsp. *Infantis* CECT7210 (*Bifidobacterium infantis* IM1) y *Lactobacillus rhamnosus* LCS-742], gangliósidos, nucleótidos, y ácido siálico.

Además, 50 niños **alimentados exclusivamente al pecho** fueron incluidos como **grupo control** o de referencia (**BF**) (**n=50**). Por motivos éticos, el grupo de lactancia materna no fue aleatorizado. El tamaño de muestra necesario para llevar a cabo el estudio se calculó antes del inicio de este para la variable principal, los potenciales visuales evocados corticales.

Todos los niños fueron evaluados en diferentes visitas programadas durante los 6 años de seguimiento del estudio COGNIS, adaptando los protocolos y pruebas de estudio a la edad de evaluación (**Figura 3**). A lo largo del seguimiento se evaluaron diferentes parámetros, entre los que se encuentran la ingesta dietética, el crecimiento, la composición corporal, la homeostasis de la glucosa y el neurodesarrollo, entre otros aspectos.

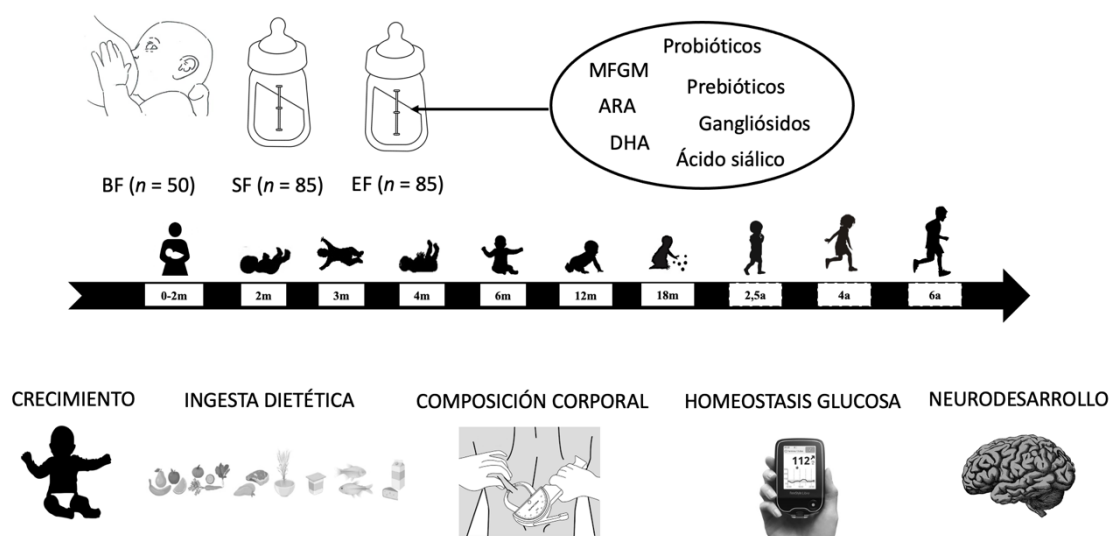


Figura 3. Diseño y pruebas del estudio COGNIS. A: años; ARA: ácido araquidónico; BF: lactancia materna; DHA: ácido docosahexaenoico; EF: fórmula infantil experimental; m: meses; MFGM: membrana del glóbulo graso de la leche; SF: fórmula infantil estándar.

Las fórmulas infantiles del estudio (SF y EF) fueron elaboradas por Laboratorios ORDESA, S.L., y siguieron las pautas de composición de fórmulas infantiles del Comité de Nutrición de la Sociedad Europea para la Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN) [132], así como las recomendaciones nacionales e internacionales [133]. Para poder asegurar el diseño del estudio a doble ciego, las cajas de las fórmulas infantiles se etiquetaron con 4 colores diferentes (amarillo, verde, rosa y azul), asignándole a cada participante un código numérico. Después de ser incluidos en el estudio y de ser asignados al azar a un grupo de fórmula, se les entregó a los padres una caja con 12 latas de 400 g de fórmula infantil (SF o EF) para cubrir la alimentación del lactante durante aproximadamente 1 mes.

A continuación, en la **Tabla 1** se detalla la composición nutricional de ambas fórmulas.

Tabla 1. Composición nutricional de las fórmulas infantiles estándar (SF) y experimental (EF) del estudio COGNIS.

	Fórmula Infantil Estándar (SF)		Fórmula Infantil Experimental (EF)	
	Inicio 100 ml (13.5%)	Continuación 100 ml (14.5%)	Inicio 100 ml (13.5%)	Continuación 100 ml (14.5%)
Energía (kcal/kJ)	69/288	70/294	68/285	69/290
Proteínas (g)	1.35	1.8	1.35	1.8
Caseína/suero (%)	40/60	50/50	40/60	50/50
Carbohidratos (g)	7.97	8.5	7.56	8.1
Lactosa (g)	7.17	7.2	6.82	7.3
Maltodextrina (g)	0.8	1.3	0.7	0.8
Grasa (g)	3.5	3.2	3.5	3.2
LA (mg)	579	517	569	517
ALA (mg)	49	45	49	45
ARA (mg)	-	-	15.8	10.2
DHA (mg)	-	-	11.2	10.2
Gangliósidos (mg/L)	1.5	1.5	9	9
Ácido siálico (mg/L)	82	80	105	105
MFGM-10 (wt/wt)	-	-	10%	10%
Nucleótidos (mg)	-	-	2.92	2.94
Citidina-5'-Monofosfato (mg)	-	-	1.09	1.12
Uridina-5'-Monofosfato (mg)	-	-	0.88	0.9
Adenosina-5'-Monofosfato (mg)	-	-	0.41	0.41
Guanosina-5'-Monofosfato (mg)	-	-	0.27	0.26
Inosina-5'-Monofosfato (mg)	-	-	0.27	0.26
Prebióticos				
FOS: Inulina 1:1	-	-	0.4	0.4
Probióticos				
<i>Bifidobacterium L.infantis</i> CECT7210 (<i>Bifidobacterium infantis</i> IM1)	-	-	1x10 ⁷ ufc/g	1x10 ⁷ ufc/g
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LCS-742	-	-	1x10 ⁷ ufc/g	1x10 ⁷ ufc/g

Fórmula de inicio: hasta los 6 meses de edad. Fórmula de continuación: de los 6 a los 18 meses de edad. ALA: ácido α -linolénico; ARA: ácido araquidónico; DHA: ácido docosahexaenoico; FOS: fructooligosacáridos; LA: ácido linoleico; MFGM: membrana del glóbulo graso de la leche; ufc: unidad de formación de colonia. Polvo diluido al 13.5% (13.5 g de fórmula infantil en 100 ml con agua); polvo diluido al 14.5% (14.5 g de fórmula infantil en 100 ml con agua).

3. Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión:

- Lactantes nacidos a término (37-41 semanas de edad gestacional).
- Peso adecuado al nacer para la edad gestacional (percentil 3-97).
- Puntuación APGAR normal al minuto 1 y a los 5 minutos (7-10).
- pH umbilical ≥ 7.10 .
- Edad de inclusión desde el nacimiento hasta los 2 meses en los grupos alimentados con fórmula infantil (SF y EF), y entre los 2 y los 6 meses los alimentados al pecho (BF).
- Para los niños alimentados con fórmula infantil, haber tomado un máximo de 30 días de lactancia materna exclusiva, y a partir de los 30 días de vida, ingesta de fórmula infantil exclusiva o mayoritaria (>70% o >4 tomas/día).
- Para los alimentados al pecho (grupo control o BF), haber tomado como mínimo 2 meses de lactancia materna exclusiva.
- Disponibilidad para continuar durante todo el estudio.
- Firma del consentimiento informado por parte de los padres o tutor legal.

- Criterios de exclusión:

- Lactantes que estuvieran participando en otro estudio.
- Lactantes que sufrieran alguna alteración del sistema nervioso (hidrocefalia, hipoxia perinatal, hemorragia intraventricular, meningitis neonatal, etc.) o gastrointestinal (alergia a la proteína de la leche de vaca o intolerancia a la lactosa).
- Antecedentes maternos de enfermedad neurológica, mental, metabopatías, DT1, enfermedades crónicas (hipotiroidismo), desnutrición materna o infecciones prenatales.

- Madres que recibieran durante el embarazo o la lactancia tratamiento con fármacos potencialmente dañinos para el neurodesarrollo del bebé (antidepresivos, ansiolíticos, etc.).
 - Imposibilidad de los padres para continuar participando en el estudio.
- Criterios de retirada del estudio:
- Lactantes alimentados con otra fórmula infantil diferente de las del estudio (SF o EF) durante 1 semana o más.
 - Lactantes alimentados al pecho (grupo BF) con una ingesta de fórmula infantil >25% antes de los 6 meses de vida.
 - Lactantes alimentados con cualquiera de las fórmulas del estudio con una ingesta de leche materna >25% después del tercer mes de vida.
 - Cualquier acontecimiento adverso que pudiera interferir con el seguimiento adecuado del estudio, alergia a la proteína de la leche de vaca o intolerancia a la lactosa, rechazo de la ingesta de alguna de las fórmulas ofrecidas (SF o EF) o trastorno neurológico.

4. Reclutamiento y seguimiento

El reclutamiento de la población de estudio se realizó entre 2010 y 2014 con la colaboración del Hospital Clínico Universitario San Cecilio y el Hospital Universitario Materno Infantil de Granada, en el Centro de Excelencia de Investigación Pediátrica EURISTIKOS de la Universidad de Granada. El seguimiento de los participantes durante los 6 años de duración del estudio se llevó a cabo en el Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento (CIMCYC), y en el Centro de Excelencia de Investigación Pediátrica EURISTIKOS de la Universidad de Granada.

Los detalles del seguimiento de los participantes, abandonos y exclusiones hasta los 6 años de edad se muestran en la **Figura 4**.

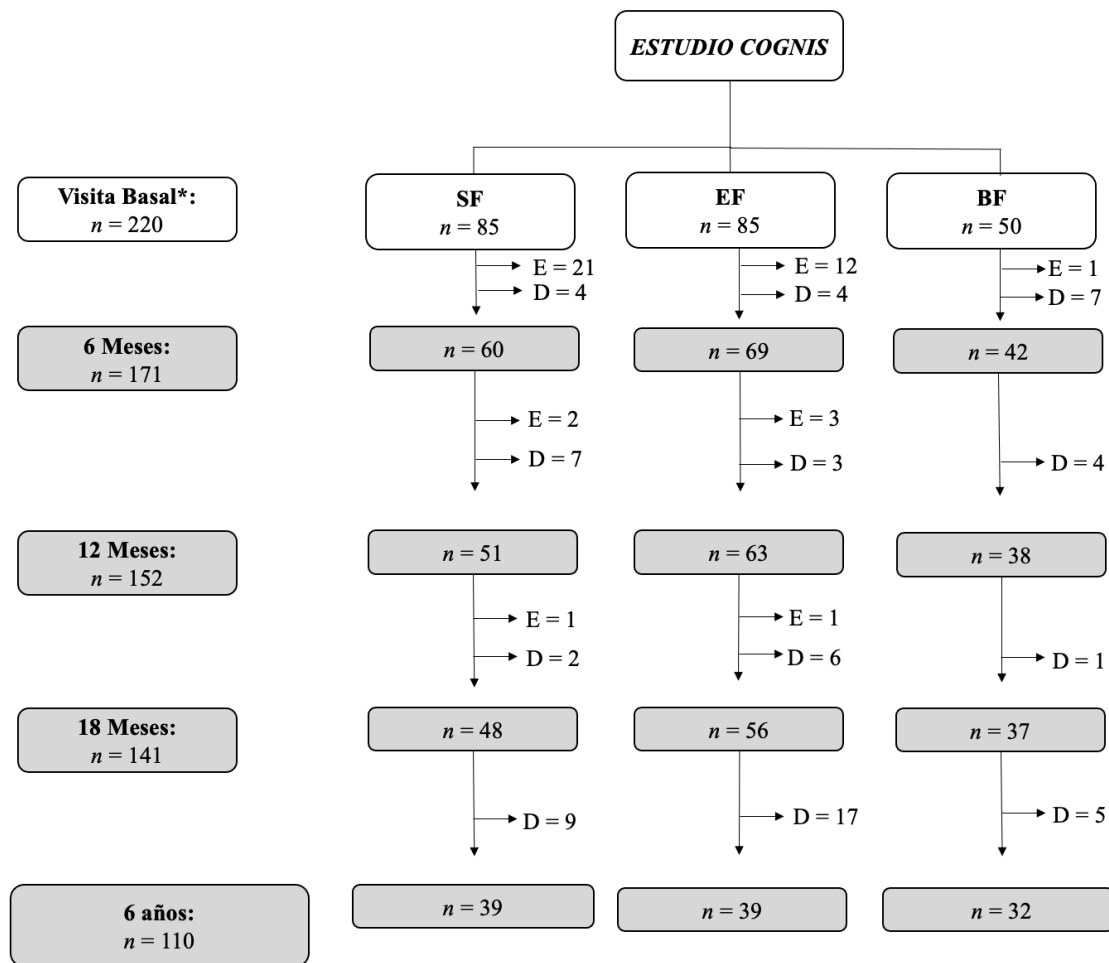


Figura 4. Exclusiones y abandonos desde la visita basal hasta la finalización del estudio a los 6 años. BF: lactancia materna; D: abandonos; E: excluidos; EF: fórmula infantil experimental; n: tamaño de muestra; SF: fórmula infantil estándar. La razón principal de abandono del estudio fue no asistir a las visitas o el cambio de residencia. Exclusiones según grupos de estudio, SF: n = 24 (1 hipoxia perinatal, 1 retraso crecimiento, 15 no consumo fórmula infantil, 3 intolerancia a la lactosa, 2 cólico lactante, 1 intervención quirúrgica digestiva, 1 hidrocefalia); EF: n = 16 (11 no consumo fórmula infantil, 2 retraso crecimiento, 2 intolerancia lactosa, 1 ataque epiléptico); BF: n = 1 (1 lactancia materna no fue exclusiva). *La asignación a los grupos de fórmula (SF y EF) se llevó a cabo entre los 0 y 2 meses de edad de forma aleatoria, y los alimentados al pecho (BF) se incluyeron entre los 2 y 6 meses de edad.

5. Recogida de los datos

5.1. Características basales de la población de estudio y sus padres

Las características basales de los participantes del estudio se recopilaron a partir de registros médicos. Entre dichas características se incluyeron la edad gestacional, el sexo, el número de hermanos, el tiempo de lactancia materna, y los datos antropométricos al nacimiento [peso, longitud y perímetro cefálico o craneal (HC)].

Por otro lado, se recogieron datos de interés de los padres, edad, BMI preconcepcional de la madre, ganancia de peso durante el embarazo, hábito tabáquico durante el embarazo, tipo de parto, depresión posparto, así como el coeficiente intelectual (IQ), el nivel educativo, el empleo, el lugar de residencia y el nivel socioeconómico de los padres. La depresión posparto se evaluó con la Escala de Edimburgo (versión en castellano) [134], mientras que el IQ de los padres se evaluó con el test de inteligencia de Cattell (Factor G) [135,136].

5.2. Evaluación de la ingesta dietética

Se recogió información sobre la ingesta dietética desde los 2 meses de vida hasta los 6 años de edad, cuando terminó el seguimiento. En la presente Tesis Doctoral se incluyen los datos de dieta recogidos a los 6, 12 y 18 meses, así como a los 6 años. Durante los primeros 18 meses de vida se recogió información sobre la frecuencia y cantidad de fórmula infantil (SF o EF) o de leche materna (BF), así como los alimentos introducidos durante la alimentación complementaria.

Se usaron registros dietéticos de 3 días para recoger información sobre la ingesta dietética de los 6 a los 18 meses, y a los 6 años, basándose en los métodos de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) [137]. A los 6 años, la información de la ingesta dietética se recogió junto con los datos de glucosa. Además, se usó el software DIAL (Alce Ingeniería, Madrid, España) [138] para convertir los datos de consumo de alimentos en ingestas de macro- y micronutrientes.

A su vez, la ingesta de nutrientes se analizó de acuerdo con las ingestas dietéticas de referencia (DRI) [139], que son una serie de valores de referencia usados para evaluar la ingesta dietética, para saber si dicha ingesta es deficiente (por debajo de la

recomendación), adecuada (cumple la recomendación), o excesiva (por encima de la recomendación), teniendo en cuenta la edad. También se calculó el valor energético total (AMDR) [139], que representa la energía que aporta cada macronutriente [carbohidratos (CHs), proteínas, o lípidos] a la ingesta energética diaria total expresada en porcentaje. Se clasificó también como deficiente (por debajo de la recomendación), adecuado (cumple la recomendación), o excesivo (por encima de la recomendación), según la edad.

Para el registro y análisis de la alimentación con las fórmulas infantiles del proyecto COGNIS (SF o EF) se introdujo la información nutricional de las mismas en el software DIAL (**Tabla 1**). En cuanto a la leche materna, debido a la imposibilidad de analizar la leche de cada madre, se consideró la composición de la leche humana madura de acuerdo con las bases de datos de composición de alimentos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos de América (USDA) [140]; completando dicha información con referencias bibliográficas sobre la composición de la leche materna humana [113,141–143]. Esta información también se añadió a la base de datos de DIAL (**Tabla 2**).

Para los alimentos anotados en los registros dietéticos de 3 días que no se encontraban registrados en la base de datos de DIAL, se buscó la composición nutricional en la base de datos de composición de alimentos del USDA [144] o bien se completó con el etiquetado nutricional de cada alimento.

Tabla 2. Composición nutricional de la leche materna madura por cada 100 ml.

Leche materna madura	100 ml
Energía (kcal/kJ)	70/291
Proteínas (g)	1.03
Caseína/suero (%)	40/60
Carbohidratos (g)	6.89
Lactosa (g)	6.89
Lípidos (g)	4.38
AL (mg)	374
ALA (mg)	52
ARA (mg)	26
DHA (mg)	13.14
Minerales	
Sodio (mg)	17
Potasio (mg)	51
Cloro (mg)	40
Calcio (mg)	32
Fósforo (mg)	14
Magnesio (mg)	3
Hierro (mg)	0.03
Zinc (mg)	0.17
Cobre (µg)	52
Manganeso (µg)	26
Yodo (µg)	5.1
Selenio (µg)	1.8
Flúor (µg)	17
Vitaminas	
Vit. A (µg/UI)	61/212
Vit. D (µg/UI)	0.1/3
Vit. E (µg/UI)	0.08/0
Vit. K (µg)	0.3
Vit. B ₁ (µg)	14
Vit. B ₂ (µg)	36
Vit. B ₆ (µg)	11
Vit. B ₁₂ (µg)	0.05
Vit. C (mg)	5
Ácido fólico (µg)	5
Ácido pantoténico (mg)	0.223
Niacina (mg)	0.177
Biotina (µg)	0.58
Colina (mg)	16

AL: ácido linoleico; ALA: ácido α -linolénico; ARA: ácido araquidónico; DHA: ácido docosahexaenoico; kcal: kilocalorías; kJ: kilojulios; UI: unidades internacionales.

5.3. Evaluación del crecimiento y la composición corporal

5.3.1. Evaluación del crecimiento: Mediciones antropométricas.

Los datos antropométricos, incluidos el peso, la longitud/talla, el BMI, el HC, así como los pliegues tricipital y subescapular fueron obtenidos por un pediatra durante los primeros 18 meses de vida y por una nutricionista formada, en la visita de los 6 años siguiendo los protocolos estandarizados de medición para la evaluación del crecimiento elaborados por la Organización Mundial de la Salud (WHO) [145,146] y por la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (ISAK) [147]. Se tomaron dos mediciones por cada parámetro y si había diferencia entre ambas medidas, se tomó una tercera. A continuación, se calculó el promedio de dichas mediciones.

De los **6 a los 18 meses de edad** se utilizó un pesabebés para medir el peso (SOEHNLE Multina Comfort 8352.01.001, máximo 20 kg), la longitud se midió con un infantómetro (Infantómetro Harpenden Holtain modelo 702, máximo 91.5 cm) y el perímetro cefálico se tomó usando una cinta métrica (SECA 212, máximo 59 cm). Todos los datos antropométricos se evaluaron usando los patrones de crecimiento infantil de la WHO de acuerdo con el sexo y la edad [148]. Para ello se calcularon los *z-scores* de cada indicador de crecimiento usando el software WHO Anthro versión 3.2.2 [148]. Los indicadores analizados fueron el *z-score* del peso para la edad (WAZ), el *z-score* del peso para la longitud (WLZ), y el *z-score* del BMI para la edad (BAZ) [149]. Por otra parte, se calculó la velocidad de crecimiento de acuerdo con las ganancias de peso diarias de peso (g/día) y longitud (cm/día). Se calcularon en intervalos de tiempo diferentes: 1) desde el nacimiento (grupo BF) o la visita basal (grupos de fórmula infantil SF y EF) hasta los 6 meses; 2) desde los 6 hasta los 12 meses; 3) desde los 12 hasta los 18 meses de vida. El catch-up del crecimiento también se calculó como el WAZ y el WLZ. Las diferencias en los *z-scores* se calcularon también en los 3 intervalos de tiempo indicados anteriormente. Estos datos, tanto la velocidad de crecimiento como el catch-up, se compararon usando los estándares de crecimiento de la WHO [148,150]. La velocidad de crecimiento se clasificó como: Lenta (<-1 desviación estándar o DE), Normal (≥-1 DE a $\leq+1$ DE) o Rápida ($>+1$ DE), de acuerdo con los puntos de corte ($\geq+1$ DE y ≤-1 DE) de los indicadores de crecimiento de la WHO, que permiten identificar problemas de

crecimiento [149]. Finalmente, el catch-up se clasificó según las diferencias en los *z-scores* como: Lento (<-0.67), Normal (≥-0.67 y $\leq+0.67$) y Rápido ($>+0.67$) [151–153].

A los **6 años de edad** el peso se midió mediante bioimpedancia o impedancia bioeléctrica (TANITA Body Composition Analyzer BC-418MA[®]), la talla se obtuvo usando un estadiómetro (SECA 264, máximo 220 cm), y los pliegues tricipital y subescapular se midieron usando un plicómetro (Holtain Modelo DIM-98610ND, máximo 40 mm). El HC se midió usando una cinta métrica (SECA 212, máximo 59 cm). EL WAZ, el *z-score* de la talla para la edad (HAZ) y el BAZ se calcularon de acuerdo con los estándares de crecimiento de la WHO según edad y sexo [148], usando el software WHO Anthro Plus versión 3.2.2 [145].

5.3.2. Composición corporal: Porcentaje de grasa corporal (BFM).

Para analizar la distribución de la grasa corporal (BFM), se midieron los pliegues y se hizo bioimpedancia con TANITA[®]:

- a) El porcentaje de masa grasa se calculó con los pliegues tricipital y subescapular usando las **ecuaciones de Slaughter** [154] como sigue:
- Cuando la suma de los pliegues fue menor a 35 mm, la ecuación usada para niños fue $1.21 \times (\text{tríceps} + \text{subescapular}) - 0.008 \times (\text{tríceps} + \text{subescapular})^2 - 1.7$, y $1.33 \times (\text{tríceps} + \text{subescapular}) - 0.013 \times (\text{tríceps} + \text{subescapular})^2 - 2.5$ para niñas.
 - Cuando la suma de los pliegues fue mayor a 35 mm, la ecuación usada para niños fue $0.783 \times (\text{tríceps} + \text{subescapular}) + 1.6$, y $0.546 \times (\text{tríceps} + \text{subescapular}) + 9.7$ para niñas.

Una vez se calculó el porcentaje de grasa corporal, los niños fueron clasificados por sexo y edad, usando los percentiles de BFM en niños europeos [155], en uno de los siguientes grupos, delgados ($\leq P3$), normopeso (NW) ($>P3$ y $<P90$), o exceso de peso (EW) ($\geq P90$ sobrepeso y $\geq P97$ obesidad), que incluyó tanto a los niños con sobrepeso como con obesidad.

- b) El porcentaje de masa grasa calculado con las ecuaciones de Slaughter se corroboró con la bioimpedancia **Tanita Body Composition Analyzer BC-418MA**[®], que mide de forma indirecta el agua corporal total, la masa grasa, y la masa libre de grasa, usando una corriente de alta frecuencia (50kHz, 90μA) vía 8 electrodos. Este método se basa en el principio de que la conductividad del agua corporal cambia en los diferentes componentes del cuerpo [156,157].

Una vez se obtuvo el BFM, los niños se clasificaron según el sexo y la edad, usando los percentiles de las tablas de McCarthy (2006) [158], en uno de los siguientes grupos: delgados ($\leq P2$), NW ($>P2$ y $<P85$), o EW ($\geq P85$ sobrepeso y $\geq P95$ obesidad). Este último grupo incluía tanto a los niños con sobrepeso como con obesidad.

5.4. Análisis de los datos de glucosa

A los 6 años se evaluó la homeostasis de la glucosa de los niños con un dispositivo de monitorización continua de la glucosa (CGM) durante 24 horas una media de 7 días. Los niveles de glucosa se midieron con el *FreeStyle Glucose FlashMonitoring System* (<http://www.freestylelibre.es>; Referencia 0086, Laboratorios Abbott). El sensor de glucosa es pequeño y se coloca en el brazo, midiendo los niveles de glucosa intersticial de sujetos de al menos 4 años de edad en cualquier momento, usando un lector que escanea las medidas de forma instantánea [159]. Se les explicó a los padres cómo usar el dispositivo, y se les dijo que escanearan el sensor al menos antes y justo después de cada comida y 2 horas después de comer. El software FreeStyle LibreLink (versión 2.4.1, Laboratorios Abbott) se usó para descargar los datos de glucosa, incluyendo datos medios de glucosa, el número de eventos de glucosa baja, así como gráficos de los patrones diarios de glucosa [159].

La variabilidad glicémica o glucémica (GV) de cada niño se evaluó usando el coeficiente de variación (CV) de glucosa y el método de entropía multiescala o “*multiscale sample entropy*” (MSE), con los datos obtenidos del dispositivo de CGM. El CV de la glucosa se calculó usando la ecuación (desviación estándar de los niveles medios de glucosa/niveles medios de glucosa), y para expresar estos datos en

porcentaje se multiplicó dicha ecuación por 100. Es un parámetro muy útil para medir la GV en población diabética [160]. Con el método MSE se obtuvieron medidas de entropía muestral o “*sample entropy*” en varios períodos de tiempo con el software R (paquete *CGManalyzer*, versión 1.3). Para poder ajustar los datos, debido a que el MSE es una variable no lineal, se expresaron en períodos de tiempo de 3 minutos desde 3 a 30 minutos, de modo que hubiera el mismo espacio entre dos puntos de tiempo consecutivos cualquiera (*equalInterval.fn*) [161–163]. *CGManalyzer* tiene también una función para arreglar los valores perdidos cuando es necesario (*fixMissing.fn*) [161]. La entropía muestral mide la irregularidad y complejidad de señales fisiológicas. Por lo que valores más bajos de entropía implican mayor regularidad en un período de tiempo, mientras que valores mayores implican una fluctuación sustancial [162,163].

5.5. Neuroimagen

A los 6 años de edad, los niños del proyecto COGNIS participaron en una sesión de resonancia magnética funcional por imagen (fMRI).

5.5.1. Adquisición de los datos de neuroimagen

Antes de la sesión de neuroimagen, los niños se familiarizaron con los sonidos del escáner y el ambiente de la fMRI usando un simulador del escáner. Los datos cerebrales se obtuvieron usando una resonancia magnética por imagen (MRI) con una intensidad de campo magnético de 3T, equipada con una bobina de recepción de 32 canales mediante un escáner SIEMENS (Magnetom Trio Siemens Medical System, Erlangen, Alemania), ubicado en el Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento (CIMCYC, Universidad de Granada, España).

Las imágenes funcionales en estado de reposo se obtuvieron con una secuencia de imágenes ecoplanares (EPI)-T2* usando los siguientes parámetros: tiempo de repetición (TR) = 2,000 ms, tiempo de eco (TE) = 25 ms, ángulo de giro = 80°, campo de visión (FOV) = 240 x 240 mm, tamaño de la matriz = 68 x 68, número de cortes = 35, y tamaño de voxel = 3.5 x 3.5 x 3.5 mm. Se adquirieron 160 volúmenes para un total de tiempo de 5 min 20 s. Se les dijo a los participantes que mantuvieran la calma y los ojos

cerrados durante la adquisición de las imágenes. Para cada sujeto se obtuvo una imagen anatómica de alta resolución-T1 con 160 cortes (TR = 8.3 ms; TE = 3.8 ms; ángulo de giro = 8°; FOV = 240 x 240 mm; resolución en plano = 0.94 x 0.94 x 1; grueso del corte = 1 mm) para descartar alteraciones radiológicas y para propósitos de pre-procesamiento.

5.5.2. Pre-procesamiento de los datos de neuroimagen funcional

Las imágenes funcionales fueron pre-procesadas usando la herramienta de conectividad funcional CONNv17 [164], implementada en MatlabR2017a (The MathWorks Inc, Natick, Massachusetts; EE.UU.). La canalización de pre-procesamiento, incluido el realineamiento, eliminación de ruido de artefactos en movimiento, y el movimiento de la cabeza (aCompCor [165], segmentación, corrección del escáner anatómico de cada participante, normalización de un modelo T1 específico según la edad para estudios pediátricos [166], con un grueso de corte de 2 mm de resolución isotrópica en el espacio estándar del Instituto Neurológico de Montreal (MNI), y suavizado usando un filtro Gaussiano de 6 mm de anchura a media altura (FWHM). Tras eliminar el ruido, se hizo un filtrado de paso banda en las frecuencias dependiendo del nivel de oxigenación en la sangre (BOLD) (entre 0.008 y 0.09 Hz) y se eliminó la tendencia lineal. Después de la detección de artefactos en movimiento y de movimientos de cabeza, 34 niños fueron excluidos por movimiento excesivo (aquellos con <4 min de datos fueron excluidos) [167].

6. Análisis estadístico

6.1. Análisis estadísticos generales.

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo usando el paquete estadístico IBM® SPSS Statistics® versión 25.0 (SPSS Inc., Chicago, EE. UU.). Se estudió la normalidad de las variables en los tres grupos de estudio con los tests de Shapiro-Wilk y/o Kolmogorov-Smirnov. Las variables con distribución normal se presentaron como media y DE, y las variables no normales como mediana y rango intercuartil (IQR). Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Para la comparación entre los grupos se utilizaron los métodos de análisis de varianza (ANOVA) o Welch, para las variables con

distribución normal. Una vez determinadas las diferencias estadísticamente significativas, se realizó una comparación por pares (*post hoc*) usando la corrección de Bonferroni (valores de p corregidos < 0.05). Mientras que el test de Kruskal-Wallis se usó para las variables continuas no normales, y el test Chi-cuadrado (χ^2) o exacto de Fisher se usó para las variables categóricas. Los análisis se ajustaron por las principales variables confusoras utilizando el modelo lineal general multivariante. En general, los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

6.2. Análisis de los datos de monitorización continua de la glucosa (CGM).

Para analizar los datos de CGM se usó el software R versión 4.1.2 (paquete *CGManalyzer*). Se usó el método MSE para obtener las medidas de entropía muestral en varios períodos o escalas de tiempo.

6.3. Análisis de los datos de fMRI.

Análisis hipotalámicos basados en la conectividad funcional por semilla. Como se ha reportado previamente [168], las semillas de interés se situaron en el LH ($x = +6$, $y = -10$, $z = -10$) y en el MH ($x = +4$, $y = -2$, $z = -12$), usando esferas de radio de 2 mm distinguidas por hemisferio. El MH incluía el ARC y el VMN, así como partes del DMH. Por el contrario, la semilla del LH se situó en la parte más posterior del hipotálamo para minimizar la superposición con el MH. Se realizaron mapeados t-test de primer orden para cada semilla del LH y MH incluyendo su principal actividad por curso temporal (extraída usando la herramienta marsbar [169]) junto con señales discordantes como predictores de interés y no interés en todo el cerebro mediante análisis de regresión lineal. Después, los lados izquierdo y derecho de cada semilla (LH y MH) se unieron en una única semilla por región. Se generaron imágenes de contraste para cada sujeto, estimando el coeficiente de regresión entre todos los vóxeles cerebrales y cada serie de tiempo de ambas semillas. Las imágenes de contraste se incluyeron en modelos t-test de segundo orden para analizar diferencias por grupos de estudio junto con las variables de no interés, como fumar durante el embarazo, el tipo de parto, el sexo y el BMI de los niños.

Criterios de umbral de imagen. Se calcularon umbrales mínimos para los análisis de imagen en todas las comparaciones estadísticas con 1,000 simulaciones Monte Carlo usando el método de umbral cluster-extent-based AlphaSim [170], como está implementado en la herramienta SPM RESTplusV1.2. Se incluyeron como parámetros de entrada para un umbral de probabilidad de voxel individual de 0.001, un clúster con un radio de conexión de 5 mm, y la homogeneidad de los datos de imagen después de la estimación del modelo, incorporando un contorno del cerebro entero.

6.4. Análisis de correlación.

Se realizaron correlaciones parciales para estudiar la asociación entre:

- La conectividad cerebral y los niveles medios de glucosa a los 6 años.
- La conectividad cerebral a los 6 años y la ingesta dietética de los 6 a los 18 meses de vida.
- Los datos de glucosa (CGM), la ingesta dietética y los datos antropométricos a los 6 años.

Las correlaciones también se ajustaron por las principales variables confusoras, entre las que se encontraban el nivel de estudios y socioeconómico de los padres, la edad de la madre, fumar durante el embarazo y el sexo de los niños, los cuales han sido identificados como factores importantes en el desarrollo cerebral en niños [171–173].

RESULTADOS

RESULTADOS

ESTUDIO 1. Estudio de asociación entre la conectividad funcional en el hipotálamo, la nutrición precoz, y los niveles de glucosa en niños sanos de 6 años: seguimiento del estudio COGNIS.

- **Población de estudio**

Después de los abandonos, 110 niños asistieron a la visita de seguimiento de los 6 años (SF: $n = 39$; EF: $n = 39$; BF: $n = 32$). En dicha visita se preguntó a los participantes si querían participar en una sesión de fMRI, y se recogieron datos de glucosa durante una media de 7 días con un aparato de CGM. Es importante destacar que todos los niños eran sanos, presentaban una función cerebral normal, y los niveles de glucosa se encontraban dentro de los rangos de normalidad. Sin embargo, no todos los padres quisieron que sus hijos participaran en la sesión de fMRI o quisieron ponerle el sensor de monitorización de glucosa, y no todas las imágenes obtenidas con la fMRI fueron adecuadas para análisis debido al movimiento excesivo dentro del escáner [167]. Por lo que este estudio incluyó a 62 niños a los 6 años (SF: $n = 22$; EF: $n = 20$; BF: $n = 20$) (**Figura 5**).

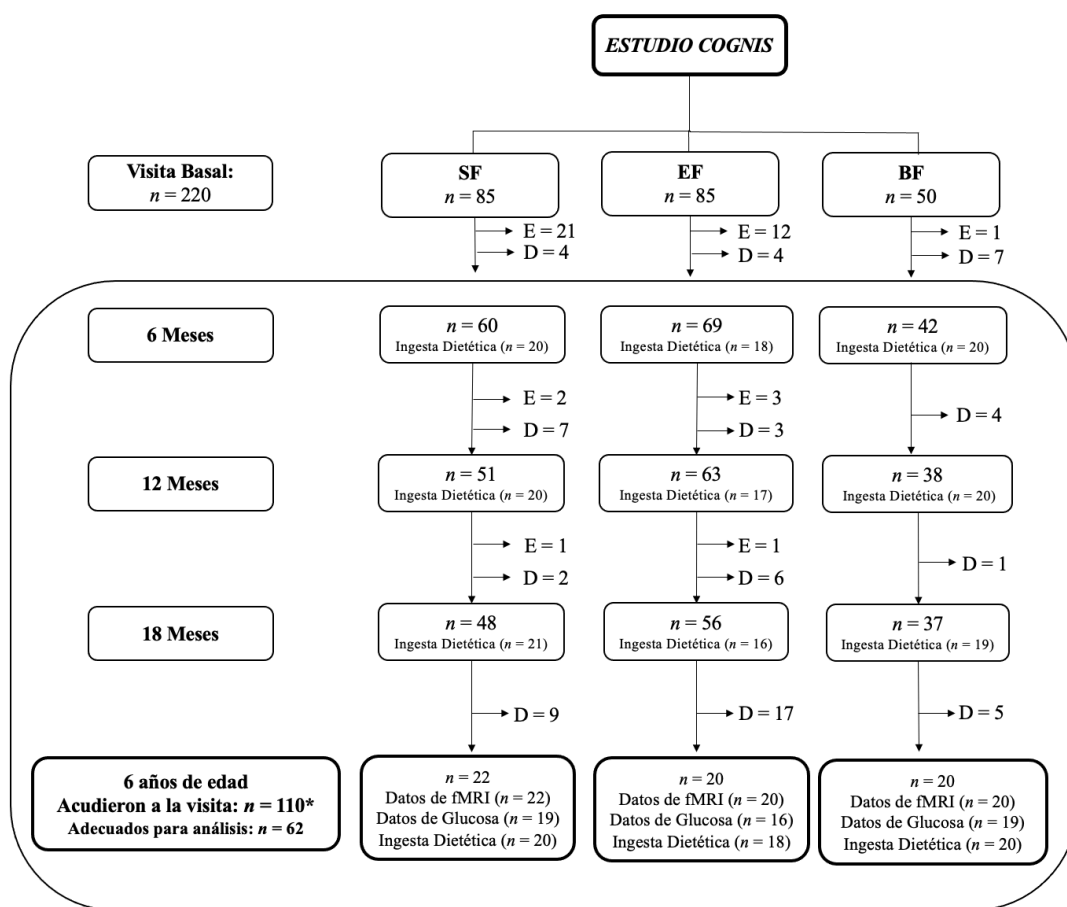


Figura 5. Abandonos y exclusiones desde la visita basal hasta los 6 años de edad. BF: lactancia materna; D: abandonos; E: exclusiones; EF: fórmula infantil experimental; fMRI: resonancia magnética funcional; n: tamaño de muestra; SF: fórmula infantil estándar. Hasta los 18 meses de vida, un total de 40 lactantes fueron excluidos en los grupos de fórmula (SF y EF) como sigue: 24 fueron excluidos en el grupo SF (1 por hipoxia perinatal, 1 por déficit del crecimiento, no relacionado con la fórmula infantil, 15 por no tomar la fórmula infantil, 2 por cólico del lactante, 3 por intolerancia a la lactosa, 1 por intervención quirúrgica digestiva, 1 por hidrocefalia); 16 lactantes fueron excluidos en el grupo EF (2 por déficit de crecimiento, no relacionado con la fórmula infantil, 2 por intolerancia a la lactosa, 11 por no tomar la fórmula infantil, 1 por ataque epiléptico). Mientras que en el grupo de lactancia materna (BF), un niño fue excluido por no tomar lactancia exclusiva después de los 2 meses de edad, a partir de dicha edad solo tomaba fórmula infantil. En las visitas de seguimiento, los abandonos se debieron a que los padres de los participantes decidieron no seguir participando en el estudio. Después de los abandonos, 110* niños (SF: 39; EF: 39; BF: 32) acudieron a la visita de seguimiento de los 6 años. Sin embargo, no todos los padres que acudieron a la visita quisieron que sus hijos participaran en la sesión de fMRI o que llevaran el dispositivo de monitorización continua de glucosa de 24h. Además, de acuerdo con la metodología previamente descrita [167], algunos de los datos de la fMRI fueron eliminados, porque la calidad de la imagen no era adecuada debido a exceso de movimiento dentro del escáner (SF: 15; EF: 19; BF: 4). Los datos medios de glucosa se recogieron con un aparato de monitorización continua de glucosa durante una media de 7 días. Aquellos niños con menos de 3 días de registro de datos de glucosa no fueron incluidos en el análisis final (SF: 5; EF: 8; BF: 4). Finalmente, se incluyeron 62 niños a los 6 años en el presente análisis (SF: 22; EF: 20; BF: 20).

- Características basales de los padres y los niños

Las características basales de los padres y los niños participantes en el presente estudio se muestran en la **Tabla 3**. Se encontraron diferencias en las variables analizadas entre los tres grupos de estudio. De hecho, las madres y padres del grupo BF eran significativamente mayores que los padres del grupo EF ($p = 0.043$; $p = 0.014$, respectivamente). En lo que respecta al estatus socioeconómico, los padres del grupo BF tenían significativamente mayor estatus socioeconómico comparado con ambos grupos de fórmula infantil ($p = 0.009$). Finalmente, debido al diseño del estudio COGNIS, los días de lactancia materna durante los primeros 18 meses de vida eran significativamente diferentes entre el grupo BF y los dos grupos de fórmula infantil ($p < 0.001$). En contraste, el nivel educativo y el IQ de los padres fue similar en los tres grupos de estudio. No se encontraron diferencias significativas en el pBMI, así como en la ganancia de peso durante el embarazo (GWG). Las madres fueron principalmente no fumadoras durante el embarazo, y todos los niños participando en el estudio COGNIS nacieron principalmente por parto vaginal.

Además, a los 6 años, los niños no se diferenciaron en su BMI ni en el HC. Aunque a los 6 años los niños participando en el estudio COGNIS presentaron valores medios de glucosa de entre 70 y 125 mg/dL (rango normal después de un ayuno de al menos 8 horas) [174], los niños del grupo BF mostraron menores niveles medios de glucosa comparados con los del grupo SF ($p = 0.027$), y no se encontraron diferencias entre los niños alimentados con BF y EF. Finalmente, no se encontraron diferencias entre los grupos de estudio en lo que se refiere a ingesta de macronutrientes a los 6 años (**Tabla 3**).

Tabla 3. Características basales de los niños y los padres a los 6 años dependiendo del tipo de alimentación recibida durante los primeros 18 meses de vida¹.

		SF (n = 22)	EF (n = 20)	BF (n = 20)	p ²
Madre					
Edad (años)		30.77±6.99 ^{a,b}	30.40±3.90 ^a	33.45±3.75 ^b	0.043
pBMI (kg/m ²)		23.98±4.01	24.48±3.29	24.48±3.26	0.871
GWG (kg)		7.00 (7.50)	5.00 (6.25)	5.50 (4.75)	0.994
Tipo de parto	Vaginal	16.00 (72.70%)	13.00 (65.00%)	15.00 (75.00%)	0.765
	Cesárea	6.00 (27.30%)	7.00 (35.00%)	5.00 (25.00%)	
IQ (puntos)		105.23±13.02	101.05±16.40	108.55±13.82	0.266
Nivel educativo	NS/Primarios	2.00 (9.10%)	5.00 (25.00%)	1.00 (5.00%)	0.073
	Secundarios	7.00 (31.80%)	5.00 (25.00%)	1.00 (5.00%)	
	FP	6.00 (27.30%)	7.00 (35.00%)	8.00 (40.00%)	
	Universitarios/ PhD	7.00 (31.80%)	3.00 (15.00%)	10.00 (50.00%)	
Fumó durante el embarazo	No	19.00 (86.40%)	18.00 (90.00%)	19.00 (95.00%)	0.864
	Sí	3.00 (13.60%)	2.00 (10.00%)	1.00 (5.00%)	
Depresión postparto	No	16.00 (72.70%)	17.00 (85.00%)	17.00 (85.00%)	0.557
	Sí	6.00 (27.30%)	3.00 (15.00%)	3.00 (15.00%)	
Empleo	Desempleada	5.00 (22.70%)	2.00 (10.00%)	3.00 (15.00%)	0.851
	Ama de casa	1.00 (4.50%)	2.00 (10.00%)	1.00 (5.00%)	
	TC	1.00 (4.50%)	3.00 (15.00%)	2.00 (10.00%)	
Hermanos	SE	15.00 (68.20%)	13.00 (65.00%)	14.00 (70.00%)	0.770
	0	5.00 (22.70%)	3.00 (15.00%)	3.00 (15.00%)	
	≥ 1	17.00 (77.30%)	17.00 (85.00%)	17.00 (85.00%)	
Padre					
Edad (años)		31.50±7.25 ^{a,b}	32.06±4.63 ^a	35.56±3.05 ^b	0.014
IQ (puntos)		108.86±12.94	107.50±14.91	106.78±12.41	0.882
Nivel educativo	NS/Primarios	4.00 (18.20%)	7.00 (35.00%)	4.00 (20.00%)	0.197
	Secundarios	10.00 (45.50%)	6.00 (30.00%)	5.00 (25.00%)	
	FP	3.00 (13.60%)	6.00 (30.00%)	4.00 (20.00%)	
	Universitarios/ PhD	5.00 (22.70%)	1.00 (5.00%)	7.00 (35.00%)	
Empleo	Desempleado	4.00 (18.20%)	0 (0.0%)	1.00 (5.00%)	0.279
	Ama de casa	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	TC	3.00 (13.60%)	1.00 (5.60%)	2.00 (10.00%)	
	SE	15.00 (68.20%)	17.00 (94.40%)	17.00 (85.00%)	

Tabla 3 (continuación). Características basales de los niños y los padres a los 6 años dependiendo del tipo de alimentación recibida durante los primeros 18 meses de vida¹.

		SF (n = 22)	EF (n = 20)	BF (n = 20)	p ²
Padres					
Estatus socioeconómico	Bajo	5.00 (22.70%)	3.00 (15.00%)	0 (0.0%)	0.009
	Medio-bajo	10.00 (45.50%)	9.00 (45.00%)	5.00 (25.00%)	
	Medio-alto	6.00 (27.30%)	8.00 (40.00%)	8.00 (40.00%)	
	Alto	1.00 (4.50%) ^a	0 (0.0%) ^a	7.00 (35.00%) ^b	
Lugar de residencia	Urbana	11.00 (50.00%)	6.00 (30.00%)	3.00 (15.00%)	0.051
	Rural	11.00 (50.00%)	14.00 (70.00%)	17.00 (85.00%)	
Neonato					
Edad gestacional (semanas)		40.00 (2.00)	40.00 (2.00)	39.00 (3.00)	0.593
Lactancia materna (días)		11.50 (35.25) ^a	17.50 (28.00) ^a	480.00 (270.00) ^b	<0.001
Sexo del niño	Niño	15.00 (68.20%)	13.00 (65.00%)	10.00 (50.00%)	0.442
	Niña	7.00 (31.80%)	7.00 (35.00%)	10.00 (50.00%)	
Niños a los 6 años de edad					
BMI (kg/m ²)		15.92 (1.63)	16.26 (2.36)	15.70 (2.40)	0.819
HC (cm)		51.28±1.62	51.74±1.90	51.48±0.91	0.716
Niveles medios de glucosa (mg/dL)		101.24 (15.34) ^a	95.73 (15.82) ^{a,b}	91.16 (13.17) ^b	0.027
Ingesta de macronutrientes (g/día)	Energía (kcal/día)	1741.91±112.46	1811.19±193.94	1711.48±108.47	0.100
	Carbohidratos totales	177.00 (36.00)	191.50 (48.00)	173.50 (34.50)	0.522
	Azúcares simples	91.70±14.61	81.63±17.62	92.28±16.19	0.086
	Lípidos totales	74.63±20.97	76.38±16.33	72.26±9.71	0.638
	Ácido linoleico	5.80 (4.00)	6.60 (5.00)	6.95 (4.20)	0.758
	Proteínas totales	61.50 (23.15)	68.80 (18.70)	64.90 (13.02)	0.442

¹Los datos se presentaron como media \pm DE para los datos paramétricos, n (%) para los datos categóricos, y como mediana (IQR) para los datos no paramétricos. ²Valores de p para las diferencias entre los grupos COGNIS. ANOVA para las variables con distribución normal, Kruskal-Wallis para las variables que no presentaban distribución normal, y test Chi-cuadrado o exacto de Fisher para las variables categóricas. Los valores que no compartieron el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en el test de Bonferroni post-hoc. Los valores de p<0.05 están marcados en negrita. BF: lactancia materna; BMI: índice de masa corporal; EF: fórmula infantil experimental; FP: formación profesional; GWG: ganancia de peso durante el embarazo; HC: perímetro cefálico; IQ: coeficiente intelectual; IQR: rango intercuartil; kcal: kilocalorías; NS: sin estudios; pBMI: índice de masa corporal preconcepcional; SE: empleo estable; SF: fórmula infantil estándar; TC: contrato temporal.

- **Diferencias entre los grupos COGNIS en la conectividad funcional del hipotálamo en estado de reposo a los 6 años**

Comparado con el grupo EF, el grupo BF presentó mayor conectividad funcional (FC) entre el MH y el giro frontal inferior (IFG) (**Figura 6B**), así como menor FC entre el MH y el putamen izquierdo extendido hacia la ínsula media (**Figura 6A**). Además, los niños de los grupos alimentados con EF y BF mostraron menor FC entre el MH y la corteza del cíngulo anterior (ACC) en comparación con los niños alimentados con SF (**Figura 6C**). No se encontraron diferencias en la FC del hipotálamo lateral entre los grupos de estudio (**Tabla 4**).

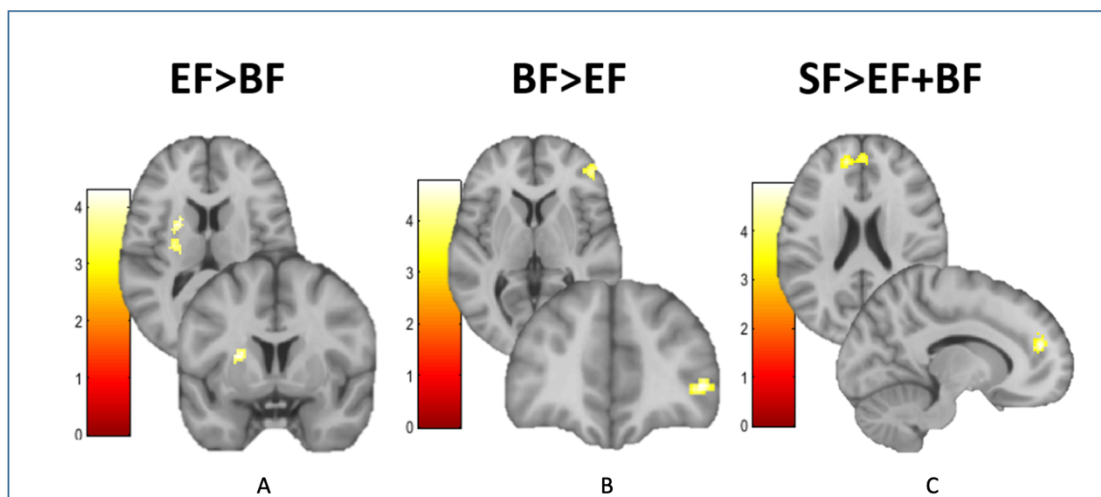


Figura 6. Diferencias entre grupos en la conectividad funcional en estado de reposo del hipotálamo medio. Esta figura muestra diferentes imágenes cerebrales del hipotálamo medio. Las barras de color representan el valor de intensidad de la conectividad o valor t. (A) EF > BF: MH-putamen extendido hacia ínsula; (B) BF > EF: MH-IFG; (C) SF > EF + BF: MH-ACC dorsal. ACC: corteza del cíngulo anterior; BF: lactancia materna; EF: fórmula infantil experimental; IFG: giro frontal inferior; MH: hipotálamo medio; SF: fórmula infantil estándar. Ir a la Tabla 4 para ver las regiones cerebrales indicadas.

Tabla 4. Diferencias entre los grupos de estudio en la conectividad funcional en estado de reposo del hipotálamo medio.

Región cerebral	H	x, y, z	t	CS	Contraste
Putamen extendido hacia ínsula	L	-22, 6, 14	4.28	116	EF>BF
IFG	R	46, 44, 2	4.73	118	BF>EF
ACC dorsal	L	-12, 48, 18	4.96	158	SF>EF+BF

Las coordenadas (x, y, z) se dan de acuerdo con el Atlas en el espacio estándar del Instituto Neurológico de Montreal (MNI). ACC: corteza del cíngulo anterior; BF: lactancia materna; CS: tamaño del clúster; EF: fórmula infantil experimental; H: hemisferio; IFG: giro frontal inferior; L: izquierdo; R: derecho; SF: fórmula infantil estándar; t: valor de intensidad de la conectividad. Todos los resultados presentaron superaron un umbral de $p < 0.001$ y un clúster de 110 vóxeles.

- **Análisis de la ingesta dietética en los niños del proyecto COGNIS hasta los 18 meses de vida**

La ingesta dietética se analizó de los 6 a los 18 meses de edad en los tres grupos de estudio para evaluar su adecuación a las recomendaciones nutricionales (**Figura 7 y Tabla 5**).

A los 6 meses de edad, los grupos de fórmula (SF y EF) presentaron un valor energético total (AMDR %) de CHs, azúcares simples y lípidos más adecuado, comparados con los lactantes alimentados al pecho (BF) ($p = < 0.001$).

A los 12 meses de edad, el grupo SF mostró una ingesta energética más adecuada de acuerdo con las ingestas dietéticas de referencia (DRI) (g/día) comparado con el grupo EF ($p = 0.006$). Sin embargo, se encontró un AMDR de azúcares simples más adecuado en los lactantes alimentados con EF comparados con los alimentados con SF y BF ($p = < 0.001$). Finalmente, los lactantes alimentados al pecho mostraron menor déficit de lípidos, considerando el AMDR, comparados con ambos grupos de fórmula infantil ($p = 0.001$), así como menor déficit de ácido linolénico de acuerdo con las DRI, comparado con el grupo SF ($p = 0.003$).

A los 18 meses de edad, se observó un AMDR de azúcares simples mayor en los lactantes alimentados con SF comparados con los lactantes alimentados con BF y EF ($p < 0.001$). Además, el grupo SF mostró déficit de lípidos considerando el AMDR, comparado con el grupo BF ($p = 0.006$).

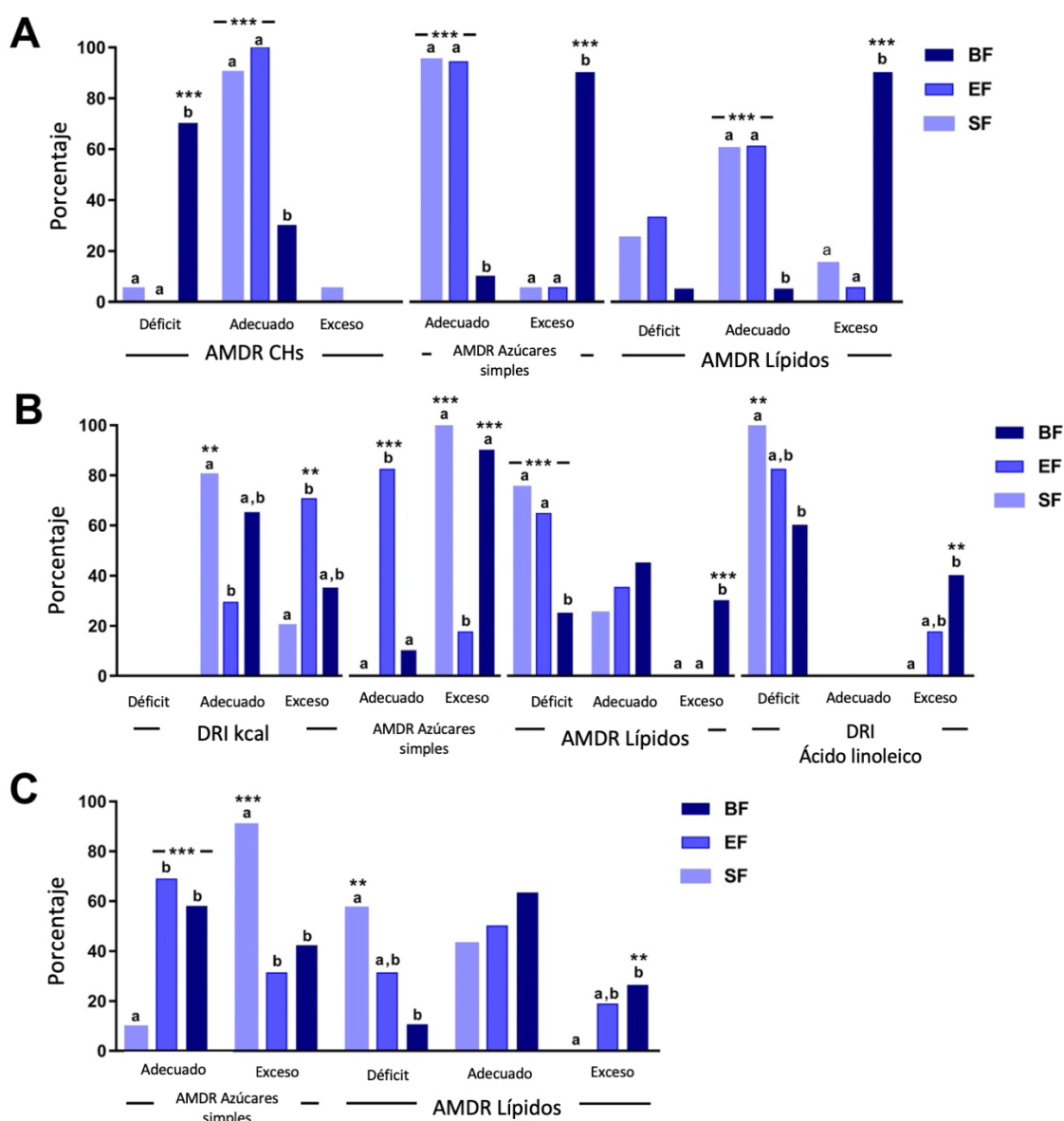


Figura 7. Diferencias significativas en la ingesta dietética de los niños COGNIS hasta los 18 meses de vida. (A) 6 meses de edad; (B) 12 meses de edad; (C) 18 meses de edad. AMDR: valor energético total; BF: lactancia materna; CHs: carbohidratos; DRI: ingesta dietética de referencia; EF: fórmula infantil experimental; kcal: kilocalorías; SF: fórmula infantil estándar. El AMDR de los azúcares simples no ha sido determinado. Los valores se clasificaron como adecuado o exceso de acuerdo con el máximo nivel de ingesta, $\leq 25\%$ de la ingesta energética total diaria [139]. Los valores que no compartían el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en el test post-hoc de Bonferroni. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Tabla 5. Adecuación de la ingesta dietética a las recomendaciones nutricionales en los grupos COGNIS de los 6 a los 18 meses de edad.

Nutrientes		6 Meses			p^1	12 Meses			p^1	18 Meses			p^1
		SF (n = 20)	EF (n = 18)	BF (n = 20)		SF (n = 20)	EF (n = 17)	BF (n = 20)		SF (n = 21)	EF (n = 16)	BF (n = 19)	
kcal adecuación a DRI	Déficit	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Adecuado	11 (55.0%)	13 (72.2%)	15 (75.0%)	0.348	16(80.0%) ^a	5 (29.4%) ^b	13 (65.0%) ^{a,b}	0.006	8 (38.1%)	5 (31.3%)	8 (42.1%)	0.802
	Exceso	9 (45.0%)	5 (27.8%)	5 (25.0%)		4 (20.0%) ^a	12 (70.6%) ^b	7 (35.0%) ^{a,b}		13 (61.9%)	11 (68.8%)	11 (57.9%)	
kcal/kg/día adecuación a DRI	Déficit	4 (20.0%)	4 (22.2%)	1 (5%)		4 (20.0%)	3 (17.6%)	5 (25.0%)		2 (9.5%)	1 (6.3%)	0 (0%)	
	Adecuado	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.270	3 (15.0%)	0 (0%)	1 (5.0%)	0.591	0 (0%)	1 (6.3%)	2 (10.5%)	0.448
	Exceso	16 (80.0%)	14 (77.8%)	19 (95.0%)		13 (65.0%)	14 (82.4%)	14 (70.0%)		19 (90.5%)	14 (87.5%)	17 (89.5%)	
AMDR Proteínas	Déficit	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Adecuado	20 (100%)	18 (100%)	20 (100%)	-	20 (100%)	17 (100%)	20 (100%)	-	21 (100%)	16 (100%)	19 (100%)	-
	Exceso	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Gramos de proteína/kg/ día FAO	Déficit	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Adecuado	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
	Exceso	20 (100%)	18 (100%)	20 (100%)		20 (100%)	17 (100%)	20 (100%)		21 (100%)	16 (100%)	19 (100%)	
AMDR CHs	Déficit	1 (5.0) ^a	0 (0%) ^a	14 (70.0%) ^b		1 (5.0%)	0 (0%)	4 (20.0%)		0 (0%)	3 (18.8%)	6 (31.6%)	
	Adecuado	18 (90.0%) ^a	18 (100%) ^a	6 (30.0%) ^b	<0.001	17 (85.0%)	15 (88.2%)	16 (80.0%)	0.140	21 (100%)	13 (81.3%)	13 (68.4%)	0.110
	Exceso	1 (5.0%)	0 (0%)	0 (0%)		2 (10.0%)	2 (11.8%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
AMDR Azúcares simples*	Adecuado	19 (95.0%) ^a	17 (94.4%) ^a	2 (10.0%) ^b	<0.001	0 (0%) ^a	14 (82.4%) ^b	2 (10.0%) ^a	<0.001	2 (9.5%) ^a	11 (68.8%) ^b	11 (57.9%) ^b	<0.001
	Exceso	1 (5.0%) ^a	1 (5.6%) ^a	18 (90.0%) ^b		20 (100%) ^a	3 (17.6%) ^b	18 (90.0%) ^a		19(90.5%) ^a	5 (31.3%) ^b	8 (42.1%) ^b	
	Déficit	5 (25.0%)	6 (33.3%)	1 (5.0%)		15 (75.0%) ^a	11 (64.7%) ^a	5 (25.0%) ^b		12(57.1%) ^a	5 (31.3%) ^{a,b}	2 (10.5%) ^b	
AMDR Lípidos	Adecuado	12 (60.0%) ^a	11 (61.1%) ^a	1 (5.0%) ^b	<0.001	5 (25.0%)	6 (35.3%)	9 (45.0%)	0.001	9 (42.9%)	8 (50.0%)	12 (63.2%)	0.006
	Exceso	3 (15.0%) ^a	1 (5.6%) ^a	18 (90.0%) ^b		0 (0%) ^a	0 (0%) ^a	6 (30.0%) ^b		0 (0%) ^a	3 (18.8%) ^{a,b}	5 (26.3%) ^b	
	Déficit	11 (55.0%)	11 (61.1%)	17 (85.0%)		19 (95.0%)	13 (76.5%)	17 (85.0%)		20 (95.2%)	14 (87.5%)	19 (100%)	
DRI Ácido linoleico	Adecuado	0 (0%)	1 (5.6%)	1 (5.0%)	0.069	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.318	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.269
	Exceso	9 (45.0%)	6 (33.3%)	2 (10.0%)		1 (5.0%)	4 (23.5%)	3 (15.0%)		1 (4.8%)	2 (12.5%)	0 (0%)	
	Déficit	11 (55.0%)	11 (61.1%)	17 (85.0%)		20 (100%) ^a	14 (82.4%) ^{a,b}	12 (60.0%) ^b		21 (100%)	13 (81.3%)	17 (89.5%)	
DRI Ácido linolénico	Adecuado	0 (0%)	1 (5.6%)	1 (5.0%)	0.069	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.003	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.118
	Exceso	9 (45.0%)	6 (33.3%)	2 (10.0%)		0 (0%) ^a	3 (17.6%) ^{a,b}	8 (40.0%) ^b		0 (0%)	3 (18.8%)	2 (10.5%)	
	Déficit	15 (75.0%)	13 (72.2%)	11 (55.0%)		19 (95.0%)	15 (88.2%)	19 (95.0%)		21 (100%)	15 (93.8%)	18 (94.7%)	
AMDR n-6 PUFAs	Adecuado	5 (25.0%)	5 (27.8%)	9 (45.0%)	0.348	1 (5.0%)	2 (11.8%)	1 (5.0%)	0.669	0 (0%)	1 (6.3%)	1 (5.3%)	0.528
	Exceso	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Déficit	19 (95.0%)	17 (94.4%)	20 (100%)		19 (95.0%)	16 (94.1%)	20 (100%)		21 (100%)	15 (93.8%)	19 (100%)	
AMDR n-3 PUFAs	Adecuado	1 (5.0%)	1 (5.6%)	0 (0%)	0.756	1 (5.0%)	1 (5.9%)	0 (0%)	0.746	0 (0%)	1 (6.3%)	0 (0%)	0.275
	Exceso	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Déficit	19 (95.0%)	17 (94.4%)	20 (100%)		19 (95.0%)	16 (94.1%)	20 (100%)		21 (100%)	15 (93.8%)	19 (100%)	

Los datos se presentan como n (%) para los datos categóricos. ¹Los valores de p son las comparaciones entre grupos COGNIS. El test Chi-cuadrado o exacto de Fisher se llevó a cabo para las variables categóricas. Los valores que no compartían el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes el test post-hoc de Bonferroni. **Negrita**: valor de $p < 0.05$. AMDR: valor energético total; BF: lactancia materna; CHs: carbohidratos; DRI: ingesta dietética de referencia; EF: fórmula infantil experimental; FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [137]; kcal: kilocalorías; SF: fórmula infantil estándar; n-3 PUFAs: ácidos grasos poliinsaturados omega 3; n-6 PUFAs: ácidos grasos poliinsaturados omega 6. *El AMDR de los azúcares simples no ha sido determinado. Los valores se clasificaron como adecuado o exceso de acuerdo con el máximo nivel de ingesta, $\leq 25\%$ de la ingesta energética total diaria [139].

- **Asociación entre la conectividad funcional en estado de reposo a los 6 años y la ingesta dietética durante los primeros 18 meses de vida**

Se llevaron a cabo análisis de correlación para evaluar las asociaciones potenciales entre la FC en estado de reposo en niños a los 6 años y su ingesta dietética hasta los 18 meses de edad. Como se muestra en la **Figura 8A**, los niños que tomaron leche materna mostraron mayor conectividad en el MH-IFG, que se asoció con menor AMDR de azúcares simples o energía aportada por los azúcares simples a la ingesta energética diaria total (%) a los 6 meses de edad ($r = -0.503$; $p = 0.047$). Además, los niños del grupo BF mostraron una asociación negativa entre la misma red (MH-IFG) y la ingesta de ácido linoleico (g/día) a los 12 meses de edad ($r = -0.511$; $p = 0.043$; **Figura 8B**). Curiosamente, la FC del cerebro no se correlacionó con la nutrición precoz a los 18 meses de edad en los niños alimentados con leche materna. De forma similar, no se encontraron asociaciones significativas entre la nutrición precoz a los 6, 12 y 18 meses y la conectividad del hipotálamo en ninguno de los grupos COGNIS de fórmula infantil.

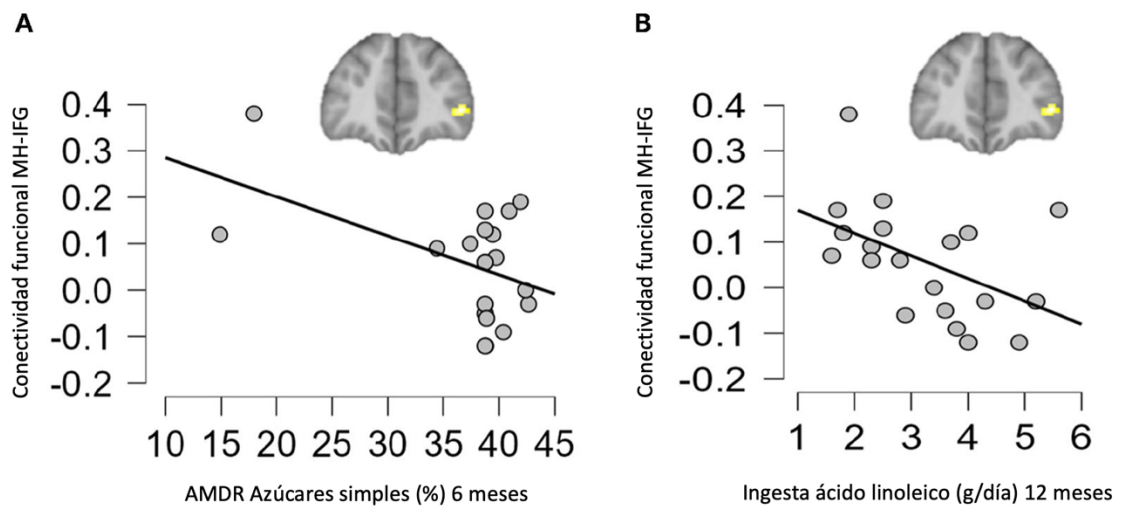


Figura 8. Asociaciones entre la conectividad funcional en estado de reposo a los 6 años de edad y la nutrición precoz a los 6 meses (A) y a los 12 meses (B) de edad en el grupo BF. AMDR: valor energético total; BF: lactancia materna; IFG: giro frontal inferior; MH: hipotálamo medio.

- **Asociación entre los niveles medios de glucosa y la conectividad funcional en estado de reposo en los niños COGNIS a los 6 años**

Finalmente, también se analizaron las asociaciones potenciales entre la FC en estado de reposo del hipotálamo y los niveles medios de glucosa en los niños COGNIS a los 6 años de edad. Sin embargo, independientemente de los grupos de estudio, no se encontraron asociaciones significativas entre estas dos variables a esta edad.

ESTUDIO 2. Efectos a largo plazo de la nutrición precoz con leche materna o fórmula infantil, y su impacto potencial en el control de la homeostasis de la glucosa en niños sanos a los 6 años de edad: seguimiento del estudio COGNIS.

- Población de estudio

Después de los abandonos, 110 niños asistieron a la visita de seguimiento de los 6 años (SF: $n = 39$; EF: $n = 39$; BF: $n = 32$); de ellos, 92 tenían datos válidos de monitorización continua de la glucosa (CGM) (SF: $n = 32$; EF: $n = 32$; BF: $n = 28$) (Figura 9).

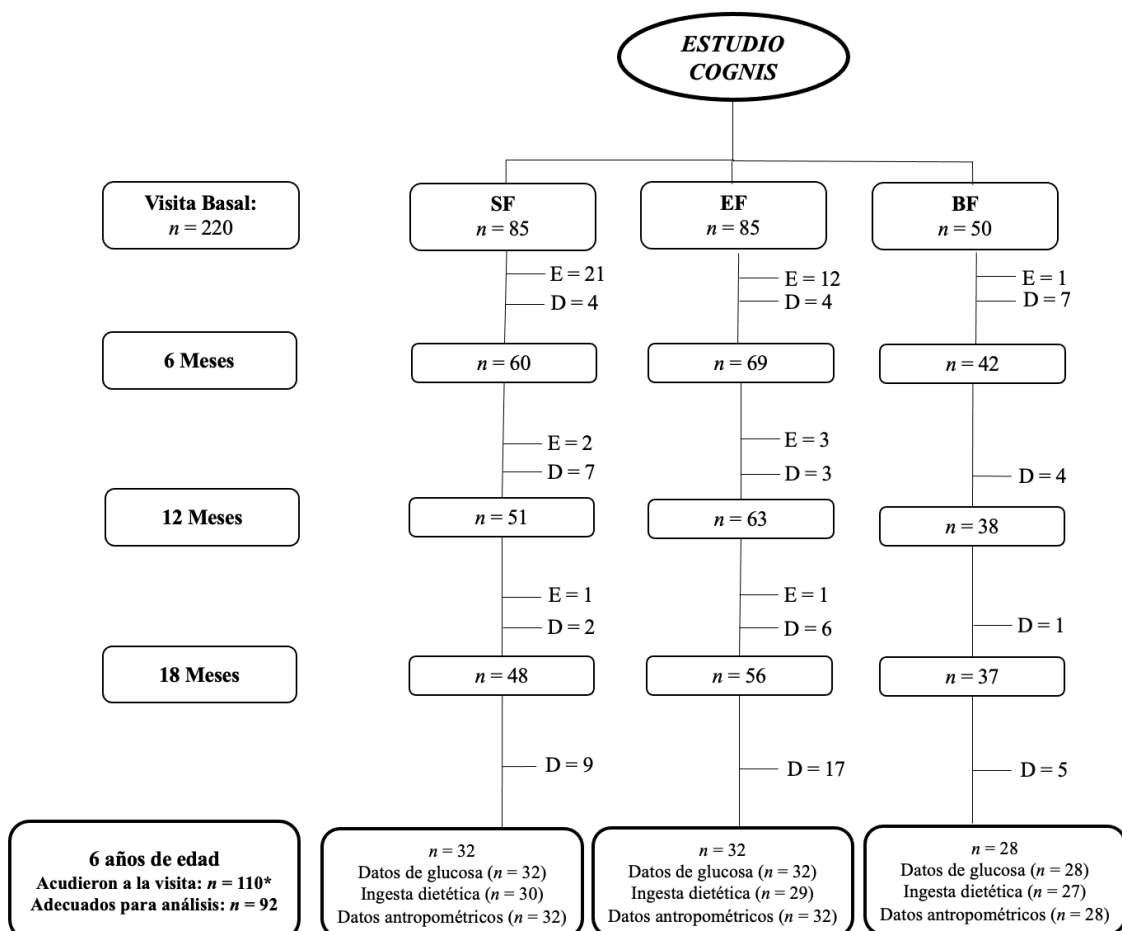


Figura 9. Abandonos y exclusiones desde la visita basal hasta los 6 años de edad. BF: lactancia materna; D: abandonos; E: exclusiones; EF: fórmula infantil experimental; n: tamaño de muestra; SF: fórmula infantil estándar. Hasta los 18 meses de vida, un total de 40 lactantes fueron excluidos en los dos grupos de fórmula (SF y EF), como se ha descrito previamente: 24 fueron excluidos en el grupo SF (1 por hipoxia perinatal, 1 por déficit del crecimiento, no relacionado con la fórmula infantil, 15 por no tomar la fórmula infantil, 2 por cólico del lactante, 3 por intolerancia a la lactosa, 1 por intervención quirúrgica digestiva, 1 por hidrocefalia); 16 lactantes fueron excluidos en el grupo EF (2 por déficit de crecimiento, no relacionado con la fórmula infantil, 2 por intolerancia a la lactosa, 11 por no tomar la fórmula infantil, 1 por ataque epiléptico). Mientras que en el grupo de lactancia materna (BF), un niño fue excluido por no tomar lactancia exclusiva después de los 2 meses de edad. En las visitas de seguimiento, los abandonos se debieron a que los padres de los participantes decidieron no seguir participando en el estudio. Después de los abandonos, 110* niños (SF: 39; EF: 39; BF: 32) acudieron a la visita de seguimiento de los 6 años. Sin embargo, no todos los padres que acudieron a dicha visita quisieron que sus hijos llevaran el dispositivo de 24 h de monitorización continua de glucosa (CGM). Los datos medios de glucosa se recogieron con el dispositivo de CGM durante una media de 7 días. Aquellos niños que tuvieran menos de 3 días de registro no fueron incluidos en el análisis final. Por último, a los 6 años de edad, 92 niños fueron incluidos en el análisis del presente estudio (SF: n = 32; EF: n = 32; BF: n = 28).

- **Características basales de los padres y los niños a los 6 años participando en el estudio COGNIS**

Las características basales de los niños participando en el estudio COGNIS y sus padres se muestran en la **Tabla 6**. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en la edad de la madre, el nivel educativo de los padres, y el nivel socioeconómico. Las madres de los lactantes alimentados al pecho (BF) eran significativamente mayores ($p = 0.015$) con respecto a las de los lactantes alimentados con EF y tenían mayor nivel educativo ($p = 0.002$) comparadas con ambos grupos de fórmula (SF y EF). Los padres de los lactantes alimentados con BF tenían mayor nivel educativo ($p = 0.005$) comparados con los alimentados con EF. Los padres (madres y padres) de los lactantes del grupo BF tenían mayor nivel socioeconómico ($p = 0.004$) comparados con ambos grupos de fórmula. Sin embargo, los padres (madres y padres) de los tres grupos de estudio mostraron IQ similar. Además, las madres tenían pBMI y GWG similar, y fueron principalmente no fumadoras durante el embarazo y no desarrollaron diabetes mellitus gestacional. Los lactantes nacieron principalmente por parto vaginal. En cuanto a las características antropométricas (peso, longitud y HC) de los neonatos, no se encontraron diferencias entre los grupos de estudio.

Tabla 6. Características basales de los padres y neonatos por grupos de estudio¹.

		SF (n = 32)	EF (n = 32)	BF (n = 28)	p ²
Madre					
Edad (años)		30.61±6.60 ^{a,b}	30.81±4.64 ^a	34.04±4.54 ^b	0.015
IQ (puntos)		106.03±12.29	102.94±14.86	107.54±14.63	0.43
pBMI (kg/m ²)		24.33 (4.79)	25.28 (7.24)	24.29 (3.76)	0.74
GWG (kg)		5.60±5.43	6.36±5.02	6.32±3.28	0.79
GDM	No	32 (100.00%)	30 (93.80%)	28 (100.00%)	0.33
	Sí	0 (0%)	2 (6.30%)	0 (0%)	
Fumó durante el embarazo	No	25 (78.10%)	29 (90.60%)	26 (92.90%)	0.23
	Sí	7 (21.90%)	3 (9.40%)	2 (7.10%)	
Tipo de parto	Vaginal	24 (75.00%)	22 (68.80%)	22 (78.60%)	0.68
	Cesárea	8 (25.00%)	10 (31.30%)	6 (21.40%)	
Depresión postparto	No	24 (75.00%)	27 (87.10%)	24 (85.70%)	0.39
	Sí	8 (25.00%)	4 (12.90%)	4 (14.30%)	
Nivel educativo	NS/Primarios	2 (6.30%)	9 (29.00%)	2 (7.10%)	0.002
	Secundarios	10 (31.30%) ^a	7 (22.60%) ^{a,b}	1 (3.60%) ^b	
	FP	13 (40.60%)	8 (25.80%)	9 (32.10%)	
	Universitarios/PhD	7 (21.90%) ^a	7 (22.60%) ^a	16 (57.10%) ^b	
Empleo	Desempleada	6 (18.80%)	3 (9.40%)	4 (14.30%)	0.32
	Ama de casa	1 (3.10%)	3 (9.40%)	0 (0%)	
	TC	2 (6.30%)	7 (21.90%)	4 (14.30%)	
	SE	23 (71.90%)	19 (59.40%)	20 (71.40%)	
Padre					
Edad (años)		32.30±7.24	33.48±6.43	36.36±4.38	0.055
IQ (puntos)		108.93±11.39	103.00±16.75	109.28±10.73	0.16
Nivel educativo	NS/Primarios	6 (18.80%) ^{a,b}	13 (41.90%) ^b	3 (10.70%) ^a	0.005
	Secundarios	16 (50.00%)	8 (25.80%)	7 (25.00%)	
	FP	4 (12.50%)	7 (22.60%)	6 (21.40%)	
	Universitarios/PhD	6 (18.80%) ^{a,b}	3 (9.70%) ^b	12 (42.90%) ^a	
Empleo	Desempleado	5 (15.60%)	2 (6.90%)	1 (3.60%)	0.53
	Amo de casa	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	TC	4 (12.50%)	2 (6.90%)	3 (10.70%)	
	SE	23 (71.90%)	25 (86.20%)	24 (85.70%)	
Padres					
Nivel socioeconómico	Bajo	5 (15.60%) ^{a,b}	6 (18.80%) ^b	0 (0%) ^a	0.004
	Medio-bajo	16 (50.00%)	14 (43.80%)	7 (25.00%)	
	Medio-alto	9 (28.10%)	10 (31.30%)	11 (39.30%)	
	Alto	2 (6.30%) ^a	2 (6.30%) ^a	10 (35.70%) ^b	
Lugar de residencia	Urbana	11 (34.40%)	11 (34.40%)	6 (21.40%)	0.46
	Rural	21 (65.60%)	21 (65.60%)	22 (78.60%)	
Neonato					
Edad gestacional (semanas)		40.00 (2.00)	40.00 (3.00)	39.50 (3.00)	0.71
Peso al nacimiento (kg)		3.34±0.44	3.46±0.53	3.39±0.41	0.57
Longitud al nacimiento (cm)		51.00 (3.00)	51.00 (3.60)	51.00 (2.30)	0.91
HC al nacimiento (cm)		35.00 (2.00)	34.50 (1.10)	35.00 (2.00)	0.45
Lactancia materna (días)		14.50 (21.50) ^a	13.50 (33.00) ^a	390.00 (270.00) ^b	<0.001
Sexo	Niño	21 (65.60%)	19 (59.40%)	11 (39.30%)	0.11
	Niña	11 (34.40%)	13 (40.60%)	17 (60.70%)	
Hermanos	0	7 (21.90%)	7 (22.60%)	4 (14.30%)	0.68
	≥ 1	25 (78.10%)	24 (77.40%)	24 (85.70%)	

¹Los datos paramétricos se presentaron como media \pm DE, los datos categóricos como n (%), y los no paramétricos como mediana (IQR). ²Valores de p para las diferencias entre los grupos de estudio. ANOVA se llevó a cabo para las variables con distribución normal, el test de Kruskal Wallis para las variables que no presentaban distribución normal, y el test Chi-cuadrado o exacto de Fisher para las variables categóricas. Los valores que no compartían el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en el test post-hoc de Bonferroni. Negrita: valores de $p < 0.05$. BF: lactancia materna; EF: fórmula infantil experimental; FP: formación profesional; GDM: diabetes mellitus gestacional; GWG: ganancia de peso durante el embarazo; HC: perímetro cefálico; IQ: coeficiente intelectual; IQR: rango intercuartil; NS: sin estudios; pBMI: índice de masa corporal pregestacional; SE: empleo estable; SF: fórmula infantil estándar; TC: contrato temporal.

En cuanto a las características basales a los 6 años de edad, no se encontraron diferencias en los datos antropométricos entre los grupos de estudio (**Tabla 7**). La delgadez, de acuerdo con la clasificación del porcentaje de masa grasa (BFM) por pliegues, no se consideró en los siguientes análisis, porque solo había un niño clasificado como delgado en el grupo SF. Por otra parte, no se clasificó a ningún niño como delgado según TANITA[®]. Finalmente, sobrepeso y obesidad se definieron como exceso de peso (EW) en los siguientes análisis.

Tabla 7. Características antropométricas basales de los niños a los 6 años¹.

Parámetro	SF (n = 32)	EF (n = 32)	BF (n = 28)	p ²	p _{adj} ³	
Edad (años)	6.08 (0.11)	6.08 (0.14)	6.06 (0.11)	0.76	-	
BMI (kg/m ²)	16.19 (2.68)	16.40 (2.42)	16.02 (2.21)	0.86	0.65	
Peso (kg)	22.74±4.19	22.57±3.59	22.95±3.71	0.93	0.80	
Talla (cm)	116.76±4.43	115.86±4.65	117.42±4.84	0.43	0.80	
BAZ	0.61±1.28	0.80±1.14	0.66±1.02	0.80	0.93	
WAZ	0.51±1.22	0.55±1.05	0.63±1.08	0.91	0.90	
HAZ	0.09±0.86	-0.04±0.84	0.28±0.94	0.38	0.91	
HC (cm)	51.71±1.75	51.63±1.60	51.68±1.15	0.98	0.26	
TS (mm)	9.80 (4.80)	9.90 (4.70)	9.84 (4.45)	0.93	0.84	
SS (mm)	5.70 (2.68)	6.05 (1.95)	5.83 (2.10)	0.94	0.85	
BFM (%) pliegues	16.18 (10.35)	16.32 (7.84)	20.36 (9.66)	0.89	0.96	
	Delgadez	1 (3.20%)	0 (0%)	0 (0%)		
Clasificación BFM por pliegues	Normopeso	22 (71.00%)	25 (78.10%)	21 (75.00%)	0.87	-
	Sobrepeso	5 (16.10%)	3 (9.40%)	5 (17.90%)		
	Obesidad	3 (9.70%)	4 (12.50%)	2 (7.10%)		
BFM (%) TANITA [®]	19.41±4.57	19.56±4.59	21.04±4.36	0.35	0.35	
	Delgadez	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
Clasificación BFM por TANITA [®]	Normopeso	21 (65.60%)	21 (67.70%)	16 (64.00%)	0.99	-
	Sobrepeso	6 (18.80%)	5 (16.10%)	5 (20.00%)		
	Obesidad	5 (15.60%)	5 (16.10%)	4 (16.00%)		

¹Los datos paramétricos se presentaron como media ± DE, los datos categóricos como n (%), y los no paramétricos como mediana (IQR). ²Valores de p para las diferencias entre los grupos de estudio. ³Valores de p para las diferencias entre los grupos de estudio ajustados por edad materna, y el nivel educativo y socioeconómico de los padres mediante un análisis multivariado. ANOVA se llevó a cabo para las variables con distribución normal, el test de Kruskal Wallis para las variables que no presentaban distribución normal, y el test Chi-cuadrado o exacto de Fisher para las variables categóricas. BAZ: z-score del índice de masa corporal para la edad; BF: lactancia materna; BFM: masa grasa corporal; EF: fórmula infantil experimental; HAZ: z-score de la talla para la edad; HC: perímetro cefálico; IQR: rango intercuartil; SF: fórmula infantil estándar; SS: pliegue subescapular; TANITA[®]: impedancia bioeléctrica; TS: pliegue del tríceps; WAZ: z-score del peso para la edad.

- **Análisis multiescala de la entropía (MSE) en niños a los 6 años.**

a) *Análisis MSE por grupos de estudio a los 6 años*

Las características basales de los datos de glucosa a los 6 años según grupo de estudio se muestran en la **Tabla 8**. El grupo BF presentó significativamente menores niveles medios de glucosa y niveles medios de glucosa ajustados comparado con el grupo SF ($p_{adj} = 0.026$; $p_{adj} = 0.005$, respectivamente). Sin embargo, cuando se consideraron los mínimos y máximos de los niveles medios de glucosa, se observaron niveles mínimos similares entre los tres grupos de estudio, y mayores niveles máximos en el grupo EF comparado con el grupo BF ($p = 0.045$) (**Figura 10**). Los niveles ajustados de glucosa fueron los datos expresados en períodos de tiempo, específicamente en períodos de 3 minutos desde 3 a 30 minutos, para conseguir el mismo espacio entre dos puntos consecutivos de tiempo cualquiera. El incremento del MSE a los 3-30 minutos fue estadísticamente significativo entre los grupos de estudio, pero después de ajustar por las variables confusoras, la edad materna, y el nivel educativo y socioeconómico de los padres, la significación se perdió. Finalmente, el coeficiente de variación (CV) de la glucosa fue menor en los niños alimentados con BF comparados con los del grupo EF ($p_{adj} = 0.014$).

Tabla 8. Datos basales de glucosa a los 6 años según grupo de estudio¹.

Datos de glucosa	SF (n = 32)	EF (n = 32)	BF (n = 28)	p^2	p_{adj}^3
Niveles medios de glucosa (mg/dL)	95.98±9.38 ^a	94.13±9.08 ^{a,b}	90.10±8.26 ^b	0.040	0.026
Niveles medios de glucosa ajustados (mg/dL)	101.80±9.50 ^a	99.99±9.05 ^{a,b}	94.96±8.78 ^b	0.015	0.005
Incremento MSE 3'-30'	0.194±0.089 ^a	0.236±0.096 ^a	0.254±0.104 ^a	0.048	0.081
CV glucosa	0.185±0.037 ^{a,b}	0.190±0.035 ^a	0.169±0.025 ^b	0.046	0.014
CV glucosa (%)	18.49±3.69 ^{a,b}	19.02±3.55 ^a	16.92±2.46 ^b	0.046	0.014

¹Los datos paramétricos se presentaron como media ± DE. ²Valores de p para las diferencias entre los grupos de estudio. ³Valores de p para las diferencias entre los grupos de estudio ajustados por edad materna, y el nivel educativo y socioeconómico de los padres mediante un análisis multivariado. ANOVA se llevó a cabo para las variables con distribución normal. Los valores que no compartían el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en el test post-hoc de Bonferroni. Negrita: valores de p < 0.05. El incremento MSE 3'-30' no tiene unidades de medida. BF: lactancia materna; CV: coeficiente de variación de la glucosa; EF: fórmula infantil experimental; Incremento MSE 3'-30': incremento multiescala de la entropía a los 3'-30'; SF: fórmula infantil estándar.

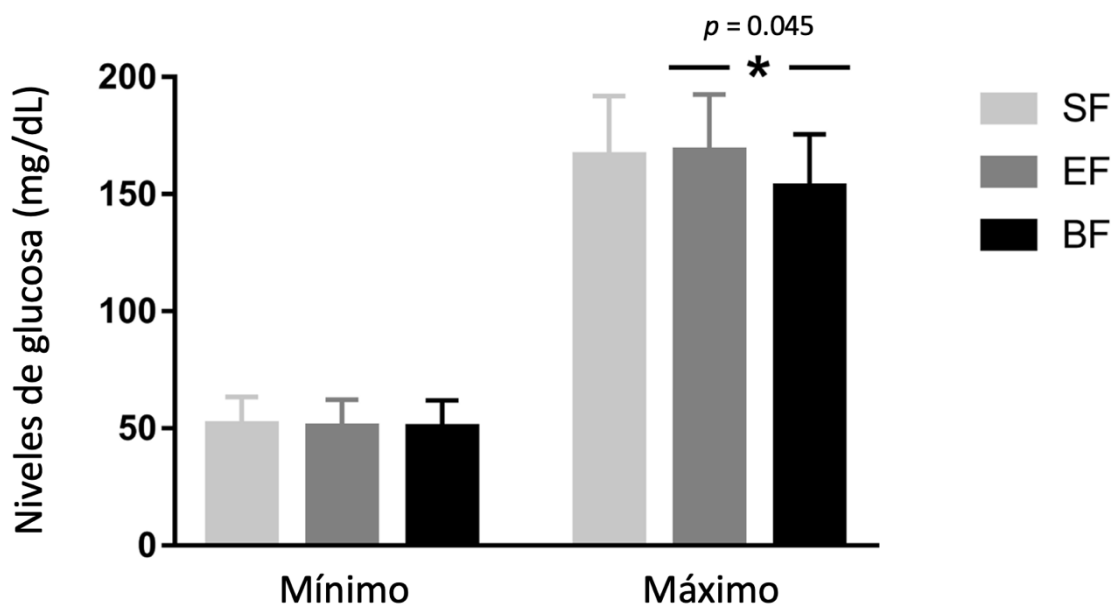


Figura 10. Mínimos y máximos de los niveles medios de glucosa por grupo de estudio. Los datos se presentan como media ± DE. *Valor de p para las diferencias entre los grupos EF y BF. BF: lactancia materna; EF: fórmula infantil experimental; SF: fórmula infantil estándar.

Después, se calculó el MSE o variabilidad de la glucosa expresado como media y DE en cada grupo de estudio, así como los valores de p después de comparar los grupos en pares (SF vs. EF, SF vs. BF, EF vs. BF) para los diferentes períodos de glucosa mostrados en la **Tabla 9**. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de fórmula, ni entre niños alimentados con EF y BF. Sin embargo, los niños que tomaron SF y BF presentaron diferencias significativas en el MSE a los 9, 12, 15, 18, 21, 24 y 30 minutos de tiempo, siendo mayor el MSE en el grupo BF comparado con el grupo SF ($p = 0.045$; $p = 0.034$; $p = 0.048$; $p = 0.037$; $p = 0.016$; $p = 0.045$; $p = 0.021$, respectivamente) (**Tabla 9**).

Tabla 9. MSE de los niños a los 6 años de edad de acuerdo con el tipo de alimentación recibida durante los primeros 18 meses de vida.

Minutos	SF ($n = 32$)	EF ($n = 32$)	BF ($n = 28$)	p^1	p^2	p^3
MSE 3'	0.175± 0.057	0.186±0.047	0.196± 0.043	0.40	0.11	0.40
MSE 6'	0.217± 0.071	0.233±0.059	0.249± 0.059	0.31	0.059	0.30
MSE 9'	0.244± 0.084	0.267±0.074	0.285± 0.072	0.25	0.045	0.33
MSE 12'	0.270± 0.094	0.296±0.086	0.321± 0.089	0.25	0.034	0.28
MSE 15'	0.290± 0.106	0.319±0.097	0.343± 0.100	0.24	0.048	0.35
MSE 18'	0.304± 0.109	0.344±0.105	0.364± 0.107	0.14	0.037	0.47
MSE 21'	0.316± 0.109	0.363±0.117	0.388± 0.113	0.10	0.016	0.41
MSE 24'	0.342± 0.124	0.390± 0.126	0.407± 0.120	0.13	0.045	0.59
MSE 27'	0.361± 0.128	0.407±0.129	0.428± 0.134	0.15	0.054	0.56
MSE 30'	0.369±0.132	0.423±0.135	0.450± 0.132	0.11	0.021	0.45

Los datos se presentan como media ± DE. Valores de p para las diferencias entre los grupos de estudio: p^1 SF vs EF; p^2 SF vs BF; p^3 EF vs BF. Negrita: valores de $p < 0.05$. El MSE no tiene unidades de medida. BF: lactancia materna; EF: fórmula infantil experimental; MSE: entropía multiescala; SF: fórmula infantil estándar.

b) Análisis MSE de acuerdo con el catch-up y la velocidad de crecimiento durante los primeros meses de vida

Después de estudiar el MSE de acuerdo con el catch-up de crecimiento, no se encontraron resultados significativos, ni para el WAZ ni para el WLZ. Por otro lado, se analizó el MSE considerando la velocidad de crecimiento calculada según las ganancias de longitud y peso. Sin embargo, no se encontraron datos significativos desde el nacimiento a los 18 meses de vida en lo que respecta a la velocidad de crecimiento de acuerdo con la ganancia de longitud.

Por otra parte, no se encontraron resultados significativos de los 6 a los 18 meses de edad en cuanto a la velocidad de crecimiento de acuerdo con la ganancia de peso, pero sí se encontraron diferencias significativas desde el nacimiento a los 6 meses de vida. En lo que respecta a los niveles medios de glucosa ajustados, no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos (velocidad de ganancia de peso Normal, Rápida, y Lenta). No obstante, se observó mayor MSE en los niños con velocidad de ganancia de peso Normal, comparados con los Rápidos a los 3, 9, 12, 15, 18, 21, 24 y 27 minutos ($p = 0.026$; $p = 0.045$; $p = 0.037$; $p = 0.025$; $p = 0.030$; $p = 0.019$; $p = 0.022$; $p = 0.045$, respectivamente). Es más, también se encontró mayor MSE en el grupo de velocidad de ganancia de peso Lenta comparado con los Rápidos a los 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 y 24 minutos ($p = 0.023$; $p = 0.047$; $p = 0.045$; $p = 0.026$; $p = 0.029$; $p = 0.025$; $p = 0.017$; $p = 0.017$, respectivamente). De hecho, se encontraron valores similares de MSE entre los niños de velocidad de ganancia de peso Normal y Lenta (**Tabla 10**).

Tabla 10. Análisis MSE de acuerdo con la velocidad de ganancia de peso desde el nacimiento hasta los 6 meses de vida.

Minutos	NWGV (n = 57)	RWGV (n = 12)	SWGVS (n = 19)	p ¹	p ²	p ³
MSE 3'	0.191± 0.050	0.159±0.041	0.195± 0.040	0.026	0.75	0.023
MSE 6'	0.238± 0.066	0.205±0.047	0.243± 0.053	0.058	0.71	0.047
MSE 9'	0.271± 0.082	0.232±0.052	0.277± 0.066	0.045	0.75	0.045
MSE 12'	0.301± 0.096	0.256±0.056	0.312± 0.076	0.037	0.63	0.026
MSE 15'	0.326± 0.108	0.270±0.063	0.331± 0.083	0.025	0.81	0.029
MSE 18'	0.345± 0.113	0.288±0.069	0.357± 0.095	0.030	0.65	0.025
MSE 21'	0.363± 0.119	0.298±0.071	0.380± 0.109	0.019	0.58	0.017
MSE 24'	0.388± 0.131	0.321± 0.074	0.405± 0.110	0.022	0.57	0.017
MSE 27'	0.410± 0.139	0.347±0.082	0.409± 0.112	0.045	0.98	0.085
MSE 30'	0.424±0.142	0.364±0.094	0.432± 0.116	0.085	0.81	0.087
Glucosa ajustada	97.83±9.51	102.13±7.45	101.06±10.33	0.10	0.24	0.74

Los datos se presentan como media ± DE. Valores de p para las diferencias entre grupos según la velocidad de ganancia de peso: p¹ Normal vs Rápida; p² Normal vs Lenta; p³ Rápida vs Lenta. Negrita: valores de p < 0.05. El MSE no tiene unidades de medida. MSE: entropía multiescala; NWGV: velocidad de ganancia de peso Normal; RWGV: velocidad de ganancia de peso Rápida; SWGV: velocidad de ganancia de peso Lenta.

c) Análisis MSE a los 6 años por grupos de estudio de acuerdo con el BFM calculado usando las ecuaciones de Slaughter.

Para saber si el tipo de alimentación recibida durante los primeros 18 meses de vida podría afectar a la homeostasis de la glucosa en niños a los 6 años, se llevó a cabo un análisis MSE por cada grupo de estudio de acuerdo con el porcentaje de grasa corporal (BFM) calculado con las ecuaciones de Slaughter (**Tablas 11 y 12**).

Se compararon los niños normopeso (NW) por grupo de estudio (**Tabla 11**), y los niños con exceso de peso (EW) también por grupo de estudio (**Tabla 12**). Los niños NW que recibieron SF presentaron significativamente menor MSE comparados con los niños NW que recibieron lactancia materna de los 12 a los 30 minutos ($p = 0.012$; $p = 0.011$; $p = 0.006$; $p = 0.003$; $p = 0.007$; $p = 0.006$; $p = 0.002$, respectivamente) (**Tabla 11**). Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los grupos de estudio en los niños con EW (**Tabla 12**).

Tabla 11. Análisis MSE por grupo de estudio a los 6 años en los niños normopeso (NW), calculado usando las ecuaciones de Slaughter.

Minutos	SF (n = 22)	EF (n = 25)	BF (n = 21)	p ¹
MSE 3'	0.167±0.056 ^a	0.176±0.043 ^a	0.197±0.047 ^a	0.045
MSE 6'	0.206±0.070 ^a	0.221±0.054 ^a	0.251±0.065 ^a	0.019
MSE 9'	0.233±0.081 ^a	0.253±0.068 ^a	0.288±0.078 ^a	0.018
MSE 12'	0.257±0.090 ^a	0.281±0.077 ^{a,b}	0.325±0.096 ^b	0.012
MSE 15'	0.274±0.100 ^a	0.302±0.088 ^{a,b}	0.352±0.105 ^b	0.011
MSE 18'	0.287±0.101 ^a	0.325±0.094 ^{a,b}	0.373±0.108 ^b	0.006
MSE 21'	0.299±0.103 ^a	0.340±0.102 ^{a,b}	0.398±0.114 ^b	0.003
MSE 24'	0.323±0.113 ^a	0.364±0.103 ^{a,b}	0.419±0.123 ^b	0.007
MSE 27'	0.337±0.113 ^a	0.388±0.116 ^{a,b}	0.441±0.131 ^b	0.006
MSE 30'	0.346±0.116 ^a	0.403±0.121 ^{a,b}	0.464±0.134 ^b	0.002

Los datos se presentan como media ± DE. ¹Valor de p para las diferencias entre grupos de estudio: SF, EF y BF. Se realizó ANOVA. Los valores que no compartían el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en el test post-hoc de Bonferroni. Negrita: valores de p < 0.05. El MSE no tiene unidades de medida. BF: lactancia materna; EF: fórmula infantil experimental; MSE: entropía multiescala; SF: fórmula infantil estándar.

Tabla 12. Análisis MSE por grupo de estudio a los 6 años en los niños con exceso de peso (EW), calculado usando las ecuaciones de Slaughter.

Minutos	SF (n = 8)	EF (n = 7)	BF (n = 7)	p ¹
MSE 3'	0.200±0.064	0.222±0.047	0.193±0.032	0.82
MSE 6'	0.251±0.078	0.278±0.057	0.242±0.042	0.82
MSE 9'	0.283±0.095	0.316±0.080	0.277±0.056	0.92
MSE 12'	0.315±0.106	0.352±0.099	0.308±0.066	0.91
MSE 15'	0.344±0.119	0.381±0.108	0.318±0.082	0.67
MSE 18'	0.365±0.123	0.415±0.119	0.337±0.107	0.68
MSE 21'	0.371±0.125	0.441±0.140	0.355±0.114	0.85
MSE 24'	0.408±0.142	0.473±0.163	0.370±0.110	0.64
MSE 27'	0.436±0.149	0.472±0.159	0.388±0.146	0.57
MSE 30'	0.446±0.155	0.491±0.163	0.407±0.125	0.64

Los datos se presentan como media ± DE. ¹Valor de p para las diferencias entre grupos de estudio: SF, EF y BF. Se realizó ANOVA. El MSE no tiene unidades de medida. BF: lactancia materna; EF: fórmula infantil experimental; MSE: entropía multiescala; SF: fórmula infantil estándar.

d) Análisis MSE a los 6 años sin considerar los grupos de estudio de acuerdo con el BFM calculado usando las ecuaciones de Slaughter.

Después de clasificar la población de estudio por porcentaje de masa grasa calculado usando las ecuaciones de Slaughter (NW: $n = 68$ y EW: $n = 22$), se observó que los niveles medios de glucosa ajustados fueron significativamente mayores en los niños NW comparados con los EW (NW: 100.15 ± 9.16 ; EW: 94.91 ± 9.45 ; $p = 0.029$). Sin embargo, estos valores de glucosa se encontraban dentro del rango normal en ambos grupos. Además, se encontraron diferencias significativas en el MSE entre los dos grupos. De hecho, se encontró mayor MSE en el grupo EW comparado con el grupo NW solo a los 3 y 6 minutos ($p = 0.047$; $p = 0.045$, respectivamente). Sin embargo, la significación desapareció de los 9 a los 30 minutos.

e) Análisis MSE a los 6 años considerando los grupos de estudio de acuerdo con el BFM medido usando impedancia bioeléctrica (TANITA®).

Para corroborar los datos obtenidos con los pliegues, se clasificó la población de estudio según el porcentaje de masa grasa medido con TANITA® de acuerdo con el tipo de alimentación recibida durante los primeros 18 meses de vida. En cuanto a los niveles medios de glucosa ajustados, no se encontraron diferencias en el grupo SF (NW: 102.90 ± 9.94 ; EW: 99.71 ± 8.68 ; $p = 0.36$), el grupo EF (NW: 99.99 ± 10.33 ; EW: 99.80 ± 6.66 ; $p = 0.95$) o el grupo BF (NW: 97.62 ± 5.54 ; EW: 90.54 ± 12.59 ; $p = 0.14$). Es importante destacar que estos niveles medios ajustados de glucosa se encontraban dentro del rango normal. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos de estudio en cuanto al MSE y el BFM medido con bioimpedancia.

f) *Análisis MSE a los 6 años de acuerdo con el BFM medido con TANITA®.*

Cuando se clasificó la población de estudio por porcentaje de masa grasa medido con TANITA® (NW: $n = 58$; EW: $n = 30$), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en los niveles medios de glucosa ajustados (NW: 100.39 ± 9.20 ; EW: 96.99 ± 10.09 ; $p = 0.13$). Una vez más, los niveles medios de glucosa ajustados se encontraban dentro del rango normal en ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias significativas en el MSE entre los niños NW y EW.

- **Análisis de la ingesta dietética en los niños COGNIS a los 6 años.**

A continuación, se analizó la ingesta dietética de los niños COGNIS a los 6 años (**Tablas 13 y 14**). Se observó que la energía aportada por los azúcares simples a la ingesta energética diaria total (AMDR) fue significativamente mayor en el grupo BF comparado con el grupo EF ($p = 0.040$). Esta significación se mantuvo tras ajustar por los factores confusores, incluida la edad materna, y el nivel educativo y socioeconómico de los padres ($p_{adj} = 0.017$) (**Tabla 13 y Figura 11**).

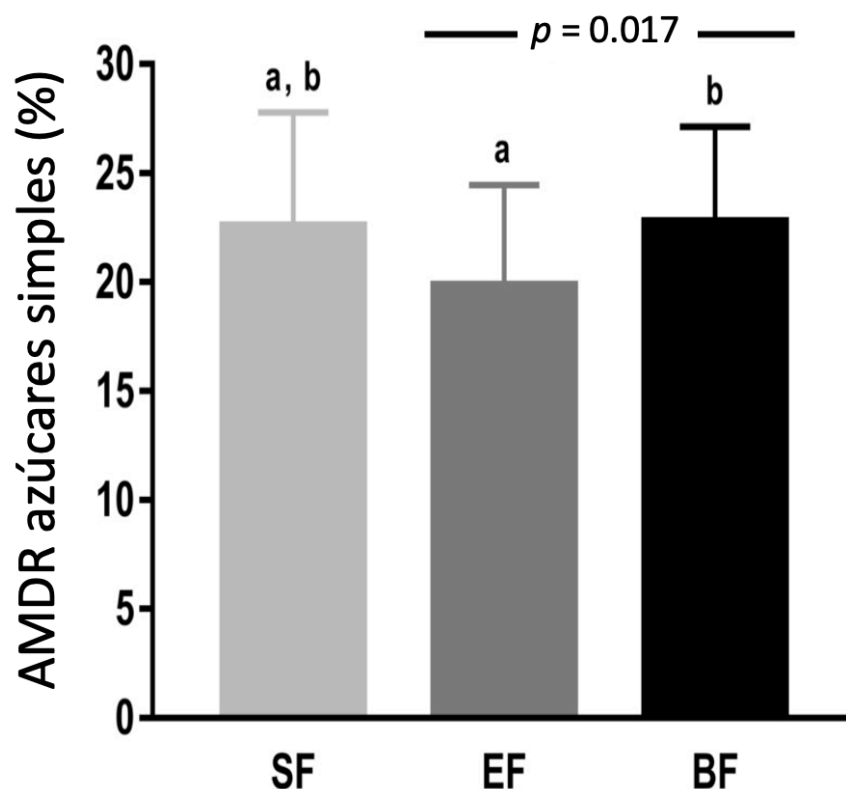


Figura 11. AMDR de los azúcares simples por grupos de estudio a los 6 años. Los datos se presentan como media \pm DE. Los valores que no compartían el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en el test post-hoc de Bonferroni. Valor de p para las diferencias entre los grupos EF y BF. AMDR: valor energético total; BF: lactancia materna; EF: fórmula infantil experimental; SF: fórmula infantil estándar.

No obstante, después de comparar el AMDR de los azúcares simples con las DRI, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio ($p = 0.085$) y el AMDR de azúcares simples fue adecuado de acuerdo con las DRI (SF: 76.70%; EF: 93.10%; BF: 70.40%) (**Tabla 13**). Además, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en la ingesta de azúcares simples ($p = 0.17$), incluso después de ajustar por las variables confusoras ($p_{adj} = 0.19$) (**Tabla 13**). En cuanto a las ingestas de EPA y DHA (g/día), el grupo EF presentó mayores ingestas comparado con el grupo SF ($p = 0.006$; $p = 0.008$, respectivamente); después de ajustar por las variables confusoras, las diferencias desaparecieron ($p_{adj} = 0.057$; $p_{adj} = 0.053$, respectivamente) (**Tabla 13**).

Tabla 13. Ingesta dietética de los niños y su adecuación a las recomendaciones nutricionales a los 6 años.

Nutriente	SF (n = 30)	EF (n = 29)	BF (n = 27)	p ¹	p _{adj} ²
kcal/día totales	1653.03±324.36	1740.93±272.28	1663.70±247.75	0.44	0.30
TDEE (kcal/día)	1755.98±135.60	1778.97±165.00	1758.52±147.21	0.82	0.61
kcal calculadas (kcal/día)	1627.47±321.44	1711.69±270.11	1634.70±246.77	0.46	0.31
kcal/kg/día	74.55±19.70	76.68±16.75	72.34±13.83	0.64	0.57
Proteínas totales (g/día)	66.02±16.53	69.31±12.06	63.75±12.40	0.32	0.16
AMDR proteínas (%)	16.21±2.11	16.27±1.99	15.58±1.72	0.35	0.22
Gramos de proteína/kg/día	2.99±0.79	3.08±0.62	2.82±0.64	0.37	0.33
CHs totales (g/día)	182.73±34.44	181.76±30.39	182.89±37.93	0.99	0.98
AMDR CHs (%)	45.32±5.34	42.77±5.48	44.63±4.52	0.15	0.17
Azúcares simples (g/día)	89.27±14.77	83.57±18.86	92.55±20.28	0.17	0.19
AMDR azúcares simples (%)*	22.57±5.21 ^{a,b}	19.84±4.63 ^a	22.75±4.40 ^b	0.040	0.017
Lípidos totales (g/día)	70.27±19.39	78.60±19.60	72.01±10.94	0.16	0.11
AMDR lípidos (%)	38.47±5.00	40.96±5.42	39.78±4.08	0.15	0.17
SFAs (g/día)	25.58±7.04	27.85±7.48	25.87±5.47	0.38	0.29
MUFAs (g/día)	30.12±9.36	34.29±10.02	30.30±5.51	0.12	0.094
PUFAs (g/día)	8.43±2.68	9.59±3.60	9.12±2.48	0.35	0.37
Ácido linoleico (g/día)	6.79±2.33	7.47±2.77	7.06±2.03	0.55	0.55
Ácido linolénico (g/día)	0.79±0.35	0.84±0.27	0.76±0.18	0.34	0.41
ARA (g/día)	0.11±0.06	0.12±0.07	0.10±0.05	0.55	0.30
EPA (g/día)	0.03±0.04 ^a	0.14±0.23 ^b	0.11±0.17 ^{a,b}	0.006	0.057
DPA (g/día)	0.03±0.03	0.04±0.05	0.03±0.04	0.64	0.53
DHA (g/día)	0.13±0.10 ^a	0.30±0.34 ^b	0.25±0.26 ^{a,b}	0.008	0.053
n-6 PUFAs (g/día)	5.81±2.11	6.79±2.51	6.36±1.93	0.23	0.25
AMDR n-6 PUFAs (%)	3.17±0.80	3.52±1.03	3.54±1.09	0.27	0.37
n-3 PUFAs (g/día)	0.77±0.38	0.90±0.34	0.75±0.25	0.19	0.11
AMDR n-3 PUFAs (%)	0.43±0.18	0.48±0.19	0.42±0.13	0.25	0.42

Tabla 13 (continuación). Ingesta dietética de los niños y su adecuación a las recomendaciones nutricionales a los 6 años.

Nutriente		SF (n = 30)	EF (n = 29)	BF (n = 27)	p ¹	p _{adj} ²
kcal/día totales adecuación a las DRI (niños)	Déficit	12 (63.20%)	7 (41.2%)	6 (54.5%)	0.67	-
	Adecuado	4 (21.10%)	6 (35.30%)	4 (36.40%)		
	Exceso	3 (15.80%)	4 (23.50%)	1 (9.10%)		
kcal/día totales adecuación a las DRI (niñas)	Déficit	6 (54.50%)	6 (50.00%)	8 (50.00%)	0.86	-
	Adecuado	3 (27.30%)	5 (41.70%)	7 (43.80%)		
	Exceso	2 (18.20%)	1 (8.30%)	1 (6.30%)		
kcal/kg/día adecuación a las DRI (niños)	Déficit	13 (68.40%)	13 (76.50%)	8 (72.70%)	0.48	-
	Adecuado	2 (10.50%)	2 (11.8%)	3 (27.30%)		
	Exceso	4 (21.10%)	2 (11.80%)	0 (0%)		
kcal/kg/día adecuación a las DRI (niñas)	Déficit	9 (81.80%)	5 (41.70%)	12 (75.00%)	0.22	-
	Adecuado	2 (18.20%)	5 (41.70%)	3 (18.80%)		
	Exceso	0 (0%)	2 (16.7%)	1 (6.30%)		
AMDR proteínas adecuación a las DRI	Déficit	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
	Adecuado	30 (100%)	29 (100%)	27 (100%)		
	Exceso	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
Gramos de proteína/kg/día adecuación a recomendaciones FAO	Déficit	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
	Adecuado	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
	Exceso	30 (100%)	29 (100%)	27 (100%)		
AMDR CHs adecuación a las DRI	Déficit	11 (36.70%)	19 (65.50%)	15 (55.60%)	0.079	-
	Adecuado	19 (63.30%)	10 (34.50%)	12 (44.40%)		
	Exceso	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
AMDR azúcares simples adecuación a las DRI	Adecuado	23 (76.70%)	27 (93.10%)	19 (70.40%)	0.085	-
	Exceso	7 (23.30%)	2 (6.90%)	8 (29.60%)		
AMDR lípidos adecuación a las DRI	Déficit	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.43	-
	Adecuado	5 (16.70%)	2 (6.90%)	5 (18.50%)		
	Exceso	25 (83.30%)	27 (93.10%)	22 (81.50%)		
Ácido linoleico adecuación a las DRI	Déficit	27 (90.00%)	21 (72.40%)	23 (85.20%)	0.16	-
	Adecuado	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.70%)		
	Exceso	3 (10.00%)	8 (27.60%)	3 (11.10%)		
Ácido linolénico adecuación a las DRI	Déficit	24 (80.00%)	20 (69.00%)	24 (88.90%)	0.30	-
	Adecuado	0 (0%)	1 (3.40%)	0 (0%)		
	Exceso	6 (20.00%)	8 (27.60%)	3 (11.10%)		
AMDR n-6 PUFAs adecuación a las DRI	Déficit	29 (96.70%)	26 (89.70%)	23 (85.20%)	0.31	-
	Adecuado	1 (3.30%)	3 (10.30%)	4 (14.80%)		
	Exceso	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
AMDR n-3 PUFAs adecuación a las DRI	Déficit	26 (86.70%)	26 (89.70%)	24 (88.90%)	0.82	-
	Adecuado	4 (13.30%)	2 (6.90%)	3 (11.10%)		
	Exceso	0 (0%)	1 (3.40%)	0 (0%)		

Los datos paramétricos se presentan como media \pm DE y los categóricos como n (%). ¹Los valores de p son las comparaciones entre grupos COGNIS. ²Los valores de p para las diferencias entre los grupos de estudio ajustados por la edad de la madre, y el nivel socioeconómico y educativo de los padres mediante un análisis multivariante. ANOVA se llevó a cabo para las variables con distribución normal, y el test Chi-cuadrado o exacto de Fisher se llevó a cabo para las variables categóricas. Los valores que no compartían el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en el test post-hoc de Bonferroni. Negrita: valor de $p < 0.05$. Las kilocalorías totales se refieren a la ingesta energética total de la dieta por día. El gasto energético diario total (TDEE) se calculó usando la siguiente ecuación: kcal/día (niños) = $88.5 - (61.9 \times \text{edad [años]}) + AF \times [(26.7 \times \text{peso [kg]}) + (903 \times \text{talla [m]})] + 20$ y kcal/día (niñas) = $135.3 - (30.8 \times \text{edad [años]}) + AF \times [(10.0 \times \text{peso [kg]}) + (934 \times \text{altura [m]})] + 20$ (DRI 3-8 años de edad); AF: actividad física. Las kilocalorías calculadas se obtuvieron usando la siguiente ecuación: kcal calculadas = (ingesta proteínas \times 4) + (ingesta carbohidratos \times 4) + (ingesta lípidos \times 9). Kcal/kg/día se calculó dividiendo las kcal calculadas entre el peso. AMDR: valor energético total; ARA: ácido araquidónico; BF: lactancia materna; CHs: carbohidratos; DHA: ácido docosahexaenoico; DPA: ácido docosapentaenoico; DRI: ingesta dietética de referencia; EF: fórmula infantil experimental; EPA: ácido eicosapentaenoico; FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [137]; kcal: kilocalorías; MUFAs: ácidos grasos monoinsaturados; n-3 PUFAs: ácidos grasos poliinsaturados omega 3; n-6 PUFAs: ácidos grasos poliinsaturados omega 6; SF: fórmula infantil estándar; SFAs: ácidos grasos saturados; TDEE: gasto energético diario total. *El AMDR de los azúcares simples no ha sido determinado. Los valores se clasificaron como adecuado o exceso de acuerdo con el máximo nivel de ingesta, $\leq 25\%$ de la ingesta energética total diaria [139].

Tabla 14. Ingestas dietéticas de referencia (DRI) [137,139] a los 6 años.

INGESTAS DIETÉTICAS DE REFERENCIA (DRI) A LOS 6 AÑOS			
kcal/día totales adecuación a las DRI	Niños	Déficit	<1709
		Adecuado	1709-2064
		Exceso	>2064
	Niñas	Déficit	<1598
		Adecuado	1598-1824
		Exceso	>1824
kcal/kg/día adecuación a las DRI	Niños	Déficit	<84
		Adecuado	84-98
		Exceso	>98
	Niñas	Déficit	<74
		Adecuado	74-95
		Exceso	>95
AMDR (%) proteínas adecuación a las DRI	Déficit	<10	
	Adecuado	10-30	
	Exceso	>30	
Gramos de proteína/kg/día adecuación a las recomendaciones de FAO	Déficit	<0.72	
	Adecuado	0.72-0.89	
	Exceso	>0.89	
AMDR (%) CHs adecuación a las DRI	Déficit	<45	
	Adecuado	45-65	
	Exceso	>65	
AMDR (%) azúcares simples adecuación a las DRI	Adecuado	≤25	
	Exceso	>25	
AMDR (%) lípidos adecuación a las DRI	Déficit	<25	
	Adecuado	25-35	
	Exceso	>35	
Ácido linoleico (g/día) adecuación a las DRI	Déficit	<10	
	Adecuado	10	
	Exceso	>10	
Ácido linolénico (g/día) adecuación a las DRI	Déficit	<0.90	
	Adecuado	0.90	
	Exceso	>0.90	
AMDR (%) n-6 PUFAs adecuación a las DRI	Déficit	<5	
	Adecuado	5-10	
	Exceso	>10	
AMDR (%) n-3 PUFAs adecuación a las DRI	Déficit	<0.60	
	Adecuado	0.60-1.20	
	Exceso	>1.20	

AMDR: valor energético total; CHs: carbohidratos; DRI: ingesta dietética de referencia; FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura; kcal: kilocalorías; n-3 PUFAs: ácidos grasos poliinsaturados omega 3; n-6 PUFAs: ácidos grasos poliinsaturados omega 6.

- **Asociación entre las medidas antropométricas, los datos de glucosa y la ingesta dietética a los 6 años.**

Se llevaron a cabo análisis de correlaciones parciales para evaluar las potenciales asociaciones entre las medidas antropométricas, los datos de glucosa y la ingesta dietética en toda la población de estudio a los 6 años.

Como se muestra en la **Figura 12**, el BAZ presentó una correlación positiva con el AMDR de proteínas (%) ($r = 0.293$, $p_{adj} = 0.005$). El HAZ tuvo también una asociación positiva con el AMDR de proteínas (%) ($r = 0.213$, $p_{adj} = 0.042$), y con las ingestas de DPA ($r = 0.245$, $p_{adj} = 0.019$) y DHA ($r = 0.222$, $p_{adj} = 0.033$) (g/día). El porcentaje de grasa corporal por pliegues mostró correlación positiva con el AMDR de las proteínas (%) también ($r = 0.246$, $p_{adj} = 0.018$), así como el BFM (%) obtenido con la TANITA® que presentó también una asociación positiva con el AMDR de las proteínas ($r = 0.338$, $p_{adj} = 0.001$) (**Figura 13**). Finalmente, el CV de la glucosa mostró una correlación positiva con la ingesta total de carbohidratos (g/día) ($r = 0.302$, $p_{adj} = 0.006$) (**Figura 14**).

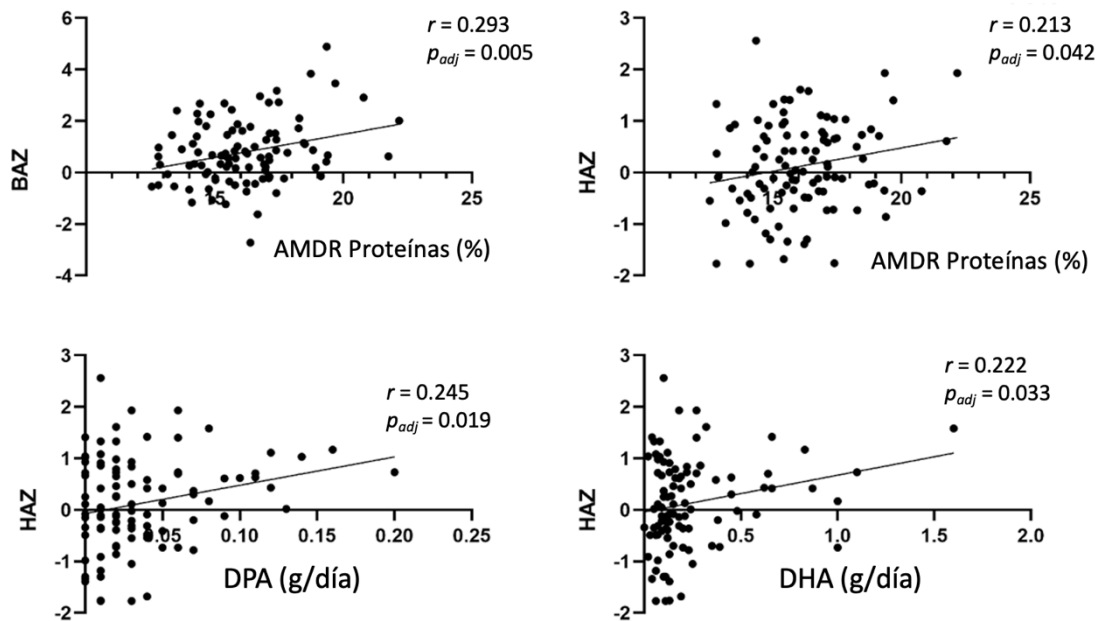


Figura 12. Correlación parcial para evaluar la asociación potencial entre los datos antropométricos y la ingesta dietética a los 6 años, ajustada por grupo de estudio, edad materna, y el nivel educativo y socioeconómico de los padres. AMDR: valor energético total; BAZ: z-score del índice de masa corporal para la edad; DHA: ácido docosahexaenoico; DPA: ácido docosapentaenoico; HAZ: z-score de la talla para la edad.

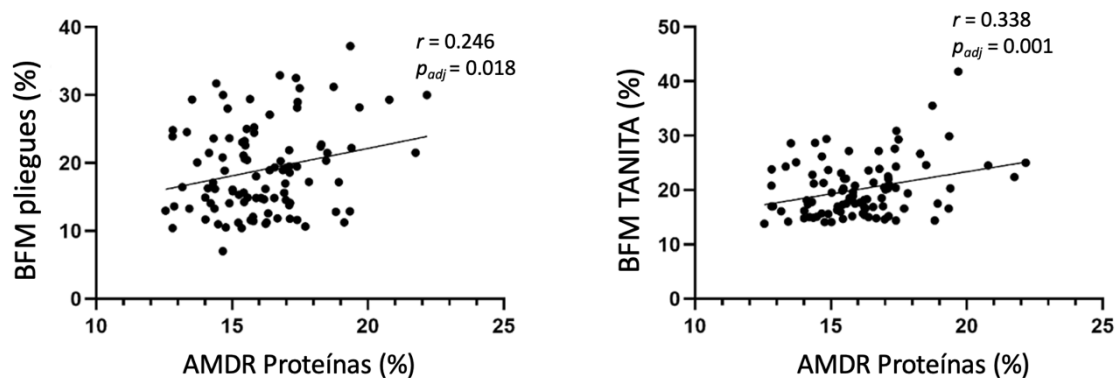


Figura 13. Correlación parcial para evaluar la asociación potencial entre el BFM y la ingesta dietética a los 6 años, ajustada por grupo de estudio, edad materna, y el nivel educativo y socioeconómico de los padres. AMDR: valor energético total; BFM: masa grasa corporal; TANITA®: impedancia bioeléctrica.

Por el contrario, se encontraron correlaciones negativas entre los niveles medios ajustados de glucosa (mg/dL) y las ingestas totales de proteínas ($r = -0.222$, $p_{adj} = 0.047$), lípidos ($r = -0.229$, $p_{adj} = 0.039$) y ácidos grasos saturados ($r = -0.284$, $p_{adj} = 0.010$) (**Figura 14**).

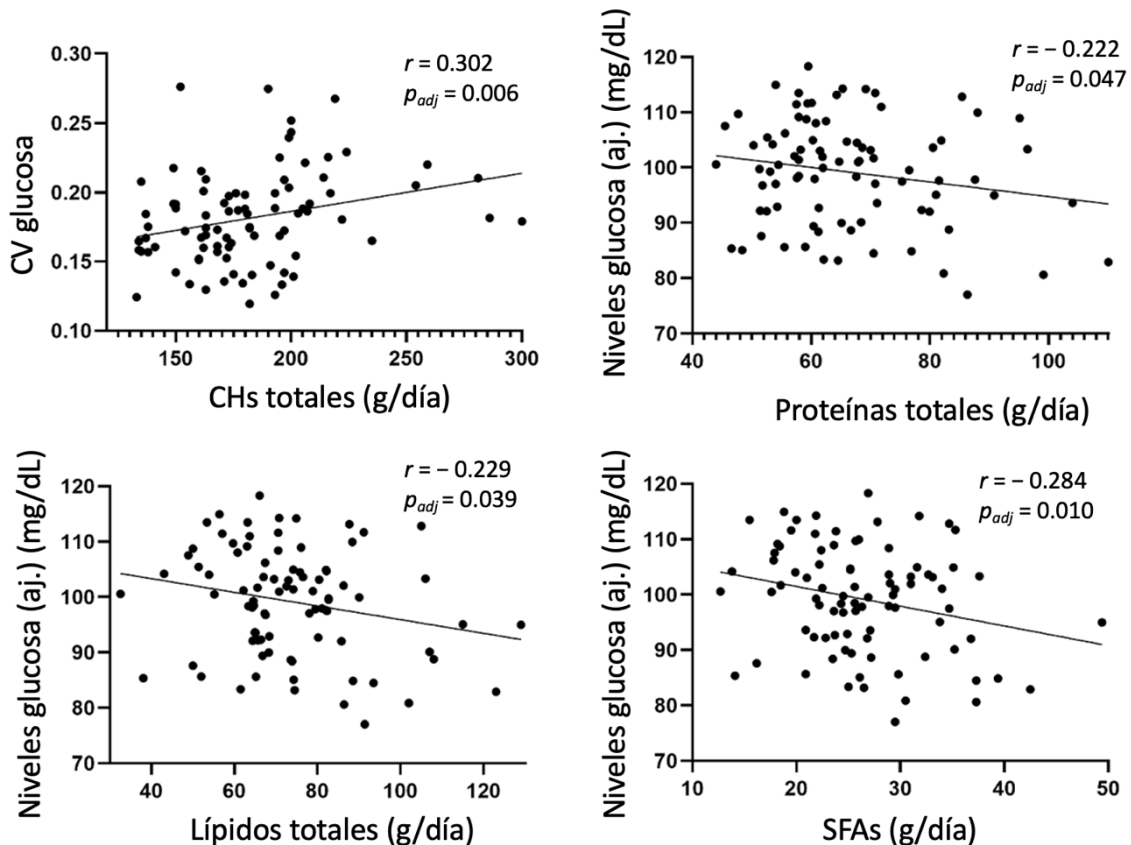


Figura 14. Correlación parcial para evaluar la asociación potencial entre los datos de glucosa y la ingesta dietética a los 6 años, ajustada por grupo de estudio, edad materna, y el nivel educativo y socioeconómico de los padres. El CV de la glucosa no tiene unidades de medida. Aj: niveles medios de glucosa ajustados; CHs: carbohidratos; CV glucosa: coeficiente de variación de la glucosa; SFAs: ácidos grasos saturados.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El período de lactancia constituye una ventana de oportunidad, en los primeros 1000 días de vida, para intervenir y reducir el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas a largo plazo. La homeostasis de la glucosa depende, entre otras, de determinadas funciones del cerebro, páncreas, hepatocitos o del tejido adiposo. Estos órganos están involucrados en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa y continúan su diferenciación y crecimiento durante el período de lactancia, siendo por tanto vulnerables durante este período. De hecho, se ha observado que la sobrealimentación en este período podría llevar a hiperinsulinemia y alteraciones en la señalización de la insulina [54], así como a la hiperplasia del tejido adiposo [175].

La obesidad y la diabetes se han convertido en un problema mundial de salud pública durante las últimas décadas, afectando con más frecuencia a la población pediátrica [176–178]. Es bien sabido que la obesidad es un factor de riesgo causal para el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y resistencia a la insulina, precediendo a la DT2 [179–181], mientras que la pérdida de peso se asocia con menor incidencia de DT2 en individuos que presentan alteraciones en la tolerancia a la glucosa [181]; por lo que mayor adiposidad general podría promover la resistencia a la insulina. Con el aumento de la incidencia de ambas enfermedades, identificar las ventanas de susceptibilidad que contribuyen a su programación, es clave para llevar a cabo estrategias de intervención. En este sentido, el período de lactancia se ha identificado como una ventana crítica de oportunidad para el establecimiento de la composición corporal y la sensibilidad a la insulina, porque es un período de gran plasticidad metabólica en todos los tejidos [54].

En la presente tesis doctoral se han evaluado los efectos a largo plazo en la función cerebral y los niveles de glucosa en niños sanos a los 6 años de edad, dependiendo del tipo de alimentación recibida durante los primeros 18 meses de vida. Además, se estudió la asociación entre los datos de monitorización continua de glucosa (CGM), el porcentaje de masa grasa corporal (BFM), y la ingesta dietética de los niños a los 6 años.

Es importante destacar que todos los participantes estaban sanos, tenían una función cerebral normal, y los niveles de glucosa se encontraban dentro del rango normal a los 6 años.

1. Asociación entre la nutrición precoz durante los primeros 18 meses de vida, la conectividad funcional en el hipotálamo, y los niveles de glucosa a los 6 años de edad.

Nuestros resultados mostraron que, a los 6 años, los niños alimentados con EF y BF tenían menor conectividad funcional (FC) entre el hipotálamo medio (MH) y la corteza del cíngulo anterior (ACC) ventral comparados con los que fueron alimentados con SF. Además, los niños alimentados con BF presentaron mayor FC entre el MH y el giro frontal inferior (IFG), así como menor FC entre el MH y el putamen izquierdo extendido hacia la ínsula media, comparado con los niños alimentados con EF. Estas áreas son regiones clave en el sistema de saliencia, que está involucrado en el procesamiento de estímulos de saliencia, motivación por comer, y el deseo hedónico por consumir alimentos. En efecto, esa mayor conectividad encontrada en la red MH-IFG en el grupo BF se asoció con menor valor energético total (AMDR) de los azúcares simples a los 6 meses de edad. En cuanto a la ingesta de ácido linoleico a los 12 meses, se comprobó una asociación negativa con la misma red (MH-IFG), pero solo en los niños alimentados con leche materna (BF).

De acuerdo con los resultados obtenidos, los niños alimentados con EF y BF presentaban menor FC entre el MH y el ACC ventral a los 6 años comparados con los niños que recibieron SF. El ACC ventral es parte del sistema de saliencia junto con la ínsula y el putamen. Una mayor FC en esta red podría promover el consumo de alimentos altamente calóricos [29]. Por tanto, es posible que los niños que recibieron SF puedan inclinarse hacia un desarrollo de elecciones de alimentos menos sanos en etapas posteriores de la vida, comparado con los niños que fueron alimentados con EF y BF, aumentando el riesgo de desarrollar obesidad. Esta similitud en la FC entre EF y BF podría deberse a que la EF se enriqueció con diferentes nutrientes bioactivos [LC-PUFAs,

componentes de la membrana del glóbulo graso de la leche (MFGM), simbióticos, gangliósidos, nucleótidos, y ácido siálico] para acercarse más nutricional y funcionalmente a la leche materna humana.

Es bien sabido que los LC-PUFAs (DHA y ARA) juegan un papel esencial en el desarrollo del cerebro, contribuyendo al crecimiento de las neuronas y las sinapsis neuronales, así como al funcionamiento de los neurotransmisores [182]. La suplementación con aceite de pescado (fuente nutricional de LC-PUFAs) durante el embarazo parece intervenir en el desarrollo del funcionamiento de las redes cerebrales en reposo en sus hijos en edad escolar (9.5 a 19 años de edad) [183]. Igualmente, se ha demostrado que los componentes de la MFGM influyen de forma positiva en el desarrollo cerebral [184]. Resultados recientes del estudio COGNIS sugieren que la suplementación de las fórmulas infantiles con componentes de la MFGM, LC-PUFAs, y simbióticos podría estar asociada a efectos beneficiosos a largo plazo en el desarrollo neurocognitivo y la estructura cerebral a los 6 años [121]. Los gangliósidos por otra parte, tienen funciones importantes en la neurogénesis y la reparación neuronal, encontrándose en gran abundancia durante el desarrollo en el hipocampo, que es responsable de la memoria y funciones cognitivas mayores [90]. Las fórmulas infantiles suplementadas con nucleótidos han mostrado estar asociadas con un aumento en el crecimiento encefálico, relacionado con la función cognitiva a largo plazo [185]. Finalmente, el ácido siálico es un nutriente esencial para el desarrollo cerebral y la cognición [186].

Es importante destacar que a los 6 años de edad los niños no son completamente autónomos en la toma de decisiones alimentarias, porque no están a cargo de decidir los alimentos que se compran ni del menú diario de la familia, principalmente es decisión de los padres. Una mayor conectividad entre el MH y el IFG se ha relacionado con mejor control de la ingesta de alimentos e inhibición cognitiva [187]. La activación del IFG está involucrada en la supresión del deseo por los alimentos y resistir la tentación, lo que parece asegurar que no ocurra una sobrealimentación [188]. Por tanto, niños que tengan un comportamiento alimentario hedónico podrían ser más propensos a comer en exceso en etapas posteriores de la vida; de hecho, se ha observado que niños

con mayor interés por la comida han demostrado tener una comunicación más débil entre las regiones de recompensa e inhibición, promoviendo un mayor disfrute y consumo de alimentos, así como comer en ausencia de hambre [187]. En nuestro estudio, los niños que fueron alimentados con BF presentaron mayor FC entre estas áreas, lo que podría traducirse en mejor control en la ingesta de alimentos en la edad adulta, comparados con los niños alimentados con EF. Una menor duración de la lactancia materna durante la infancia se ha relacionado con peor respuesta a la saciedad y mayor consumo de alimentos en ausencia de hambre en adolescentes [189]. Entender si la leche materna influye en el desarrollo de la respuesta a la saciedad y de un comportamiento alimentario menos hedónico podría ser clave, ya que hoy en día las preferencias alimentarias se caracterizan en general por la elección de alimentos de alta densidad energética, y además, la diabetes y la obesidad se han convertido en problemas de salud pública a nivel mundial, afectando a personas de todas las edades [190].

En contraste, los niños alimentados con BF parecen mostrar menor conectividad entre el MH y las áreas de recompensa del cerebro comparados con los niños que recibieron EF. Específicamente, MH, ínsula, y putamen son regiones esenciales en el sistema de saliencia, que está involucrado en el procesamiento de estímulos de saliencia, motivación por comer y el deseo hedónico por consumir alimentos [191–194]. En este sentido, putamen e ínsula son conocidos por promover un comportamiento alimentario con preferencia hacia alimentos más sabrosos, por ejemplo, alimentos con alto contenido en lípidos, azúcares simples, y energía [192]. Shapiro et al. [187], en un estudio realizado en niños no obesos entre 3 y 6 años, encontraron que alteraciones en el sistema de saliencia y de recompensa aparecen desde etapas precoces de la vida, lo que podría constituir un riesgo para el desarrollo de obesidad en edades posteriores y en el adulto debido a un consumo excesivo de alimentos. El MH se considera el “centro de saciedad” del cerebro, por lo que alteraciones en el patrón de FC con la ínsula y el putamen podrían llevar a una respuesta amplificadas hacia las señales alimentarias, promoviendo mayor sensibilidad a la recompensa inmediata y al consumo excesivo de alimentos de alta densidad calórica [29]. En el presente estudio, los niños alimentados

con BF presentaron menor FC entre estas áreas, por lo que podrían expresar menor preferencia por el consumo de alimentos con alta densidad calórica o una reducción en la motivación por comer comparados con los niños que recibieron EF. Esta menor FC entre estas áreas en los niños alimentados con BF podría explicar los múltiples beneficios atribuidos a la leche materna, como el alto contenido en oligosacáridos de la leche humana (HMOs), que no estaban presentes en ninguna de las fórmulas de estudio o en ninguna de las fórmulas infantiles comercializadas cuando empezó el estudio COGNIS [195–197], y sus beneficios sobre las interacciones microbioma-intestino-cerebro [126]. Actualmente, las fórmulas infantiles están siendo suplementadas con HMOs o ingredientes que son similares en funcionalidad a los HMOs [198], incluidas las fórmulas infantiles desarrolladas para el estudio COGNIS. Curiosamente, se ha observado que un comportamiento alimentario normal depende de un balance bien regulado entre mecanismos homeostáticos y hedónicos intestinales y extraintestinales en el “eje intestino-cerebro”. Determinadas influencias durante la vida precoz pueden preparar al microbioma intestinal y al cerebro para la adicción a los alimentos, como es el consumo de alimentos muy sabrosos y con alto contenido calórico, cambiando este balance hacia un comportamiento alimentario hedónico a través de mecanismos centrales e intestinales [126].

Los niños alimentados con BF mostraron un patrón dual de FC con las diferentes áreas cerebrales; por una parte, mostraron mayor FC con áreas relacionadas con inhibición del comportamiento y, por otro lado, menor FC con las áreas de recompensa, en comparación con los niños alimentados con EF. Estos resultados concuerdan con el modelo neuronal triádico en problemas alimentarios [199], que propone que una función balanceada entre el sistema de inhibición prefrontal, el sistema de impulsos estriatal, y el sistema interoceptivo insular, es crucial para una alimentación sana. Este modelo también sugiere que una función prefrontal menor y un sistema impulsivo hiperactivo podría llevar a comer en exceso y por tanto, a un exceso en la ganancia de peso [199].

En lo que se refiere al análisis de la ingesta dietética en los niños COGNIS, a los 6 meses de edad, se ha comprobado que los niños alimentados con fórmula infantil (SF y

EF) tuvieron un AMDR más adecuado de CHs, azúcares simples, y lípidos comparados con los lactantes alimentados al pecho (BF). Es importante destacar que la leche materna tiene una composición nutricional variable que se adapta a las necesidades nutricionales del lactante a lo largo del tiempo. La composición de la leche materna no se analizó durante el seguimiento; por tanto, la composición de la misma se estimó basándonos en la referencia de composición de la leche materna madura de la base de datos nutricional nacional del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos de América (USDA) [140]. A los 12 meses de edad, se encontró un AMDR de azúcares simples más adecuado en los lactantes alimentados con EF comparados con los grupos SF y BF, y los lactantes alimentados al pecho (BF) presentaron menor déficit de lípidos, de acuerdo con el AMDR, comparado con ambos grupos de fórmula infantil. Esto podría explicarse por la composición de la leche materna humana. Es bien sabido que los lípidos son la principal fuente de energía en la leche materna, contribuyendo entre el 40-55% al total de la energía de la leche materna [53,108], por eso el grupo BF presentó mayor AMDR de lípidos a los 6 meses y menor déficit de lípidos, considerando el AMDR, a los 12 meses de edad. En contraste, la leche humana contiene aproximadamente un 7% de CHs, siendo la lactosa el principal carbohidrato, y fracciones de CHs adicionales, como HMOs y fructosa, que contribuyen a un mayor aporte de energía de los CHs y azúcares simples a la ingesta energética diaria total [200] comparado con ambos grupos de fórmula a los 6 meses, y comparado con los lactantes alimentados con EF a los 12 meses de edad. De los 6 a los 12 meses de edad, se observó mayor diferencia entre BF y ambos grupos de fórmula en la ingesta dietética, porque es un período en el que se comienza con la alimentación complementaria, junto con la reducción gradual de la ingesta de leche materna o fórmula infantil [201]. No obstante, a los 18 meses de edad están involucrados otros factores dietéticos, porque su alimentación ya no se basa principalmente en leche materna o fórmula infantil, y están integrados casi completamente en la alimentación familiar [123]. Por tanto, se observó un patrón dietético similar entre los lactantes alimentados con BF y EF a esta edad, ya que se encontró un AMDR de azúcares simples mayor en su dieta en los lactantes alimentados con SF comparados con los grupos alimentados con BF y EF, y además, se observó déficit

de lípidos, considerando el AMDR, en los lactantes alimentados con SF comparados con el grupo BF.

En cuanto a las asociaciones entre la ingesta de nutrientes durante los primeros 18 meses de vida y la FC cerebral a los 6 años, se observó que la mayor conectividad en la red MH-IFG se asoció a un menor AMDR de azúcares simples o, en otras palabras, menor energía aportada por los azúcares simples a la ingesta dietética diaria total a los 6 meses de edad, y solo en los niños que fueron alimentados al pecho (BF). La mayor conexión entre MH y IFG se ha asociado con un comportamiento alimentario más homeostático [187]. Estos resultados podrían explicarse por la presencia de HMOs en la leche materna, que son parte de los componentes de los CHs y tiene varios beneficios sobre la salud [198], no estando presentes en ninguna de las fórmulas infantiles del estudio, como se ha mencionado anteriormente. Por tanto, es posible que la leche materna durante los primeros meses de vida pueda conducir a un menor contenido de azúcares simples en la dieta en etapas posteriores de la vida, o que las madres lactantes puedan estar influyendo de forma positiva sobre la alimentación de sus hijos hasta los 6 años de edad, ya que a los 6 años no se encontraron diferencias significativas en la ingesta de azúcares simples. Por tanto, la influencia de la lactancia materna sobre la alimentación de los niños durante la infancia podría favorecer una FC más óptima en el MH.

A los 12 meses de edad, se comprobó una asociación negativa entre la ingesta de ácido linoleico y la red (MH-IFG), también en el grupo BF. Este fue un resultado inesperado, considerando que el grupo BF presentó menor déficit de lípidos, de acuerdo con el AMDR, comparado con los niños de ambos grupos de fórmula a los 12 meses, así como menor déficit de ácido linolénico de acuerdo con las ingestas dietéticas de referencia (DRI) comparado con el grupo SF; es más, la grasa de la leche materna aporta entre 40-55% del total de la ingesta energética diaria total en lactantes de hasta 6 meses de edad [53,202], y los LC-PUFAs representan sobre el 15% del total de lípidos en la leche materna [202]. Sin embargo, estudios en ratones muestran que dietas con alto contenido en grasa y ácido linoleico (22.5% de las kilocalorías) parecen tener un efecto obesogénico, dando lugar a una mayor ganancia de peso, reducción de la actividad

física, e induciendo resistencia a la insulina comparado con el grupo control con una dieta baja en grasas o una dieta con menor contenido en ácido linoleico (1% de las kilocalorías) [203]. En este sentido, en otro estudio llevado a cabo en ratones alimentados con una dieta rica en grasa, se encontró un incremento de ácido linoleico en todo el cerebro y en el hipotálamo, sugiriendo que este PUFA podría estar actuando como supresor homeostático en el inicio de la inflamación en el hipotálamo, provocada por ácidos grasos saturados, lo que podría proteger frente a una disfunción en la actividad del hipotálamo [204]. Por lo tanto, una mayor concentración de ácido linoleico en el cerebro podría deberse a su efecto como supresor de la inflamación del hipotálamo, más que debido a ser el factor responsable de dicha inflamación, favoreciendo la resistencia a la insulina y otras alteraciones metabólicas [204]. El contenido de ácido linoleico de la dieta parece ser importante para determinar los efectos que este PUFA podría tener a un nivel metabólico en el cerebro.

No se encontraron correlaciones significativas entre la FC del cerebro y los niveles medios de glucosa, ambos medidos a los 6 años, en ninguno de los tres grupos de estudio. No obstante, los niños alimentados al pecho (BF) presentaron menores niveles medios de glucosa comparados con los alimentados con SF. Esto podría explicarse por los diversos efectos beneficiosos de la leche materna a corto y largo plazo. La leche materna se ha relacionado con menor incidencia de obesidad y diabetes (tipo 1 y tipo 2) en etapas posteriores de la vida, ya que está inversamente asociada con los factores de riesgo de desarrollar síndrome metabólico en adultos, incluida la resistencia a la insulina [43,205,206]. La falta de correlación entre la FC cerebral y los niveles medios de glucosa en el presente estudio podría explicarse porque el dispositivo de CGM es un método innovador, aunque fiable, para medir los niveles de glucosa [207], pero los estudios en esta área son todavía escasos y principalmente se han llevado a cabo en población con diabetes.

La principal fortaleza de este estudio es su diseño como estudio longitudinal prospectivo, aleatorizado a doble ciego. En lo que concierne al estudio COGNIS, es el primer estudio que intenta analizar las potenciales diferencias, dependiendo del tipo de alimentación recibida durante los primeros 18 meses de vida, en la función cerebral

(mediante neuroimagen-fMRI) y los niveles medios de glucosa (mediante un dispositivo de monitorización continua de glucosa: 24h CGM) en niños sanos nacidos a término, incluyendo un seguimiento a largo plazo, de hasta 6 años de edad. Comparado con estudios previos, la intervención nutricional implementada en el estudio COGNIS tiene un valor añadido debido al seguimiento a largo plazo y a la suplementación de la fórmula experimental (EF) con varios nutrientes funcionales (LC-PUFAs, componentes de la MFGM, simbióticos, gangliósidos, nucleótidos, y ácido siálico). Es bien sabido que la función cerebral en niños está influida por varios factores ambientales, como la nutrición, el género, y el nivel socioeconómico, entre otros [208–211]. Por tanto, para obtener resultados y conclusiones consistentes y fiables, varios factores confusores, previamente mencionados [171–173], fueron considerados para los análisis estadísticos. Sin embargo, el presente estudio tiene limitaciones que deben ser abordadas también: el número de abandonos durante los 6 años de seguimiento del estudio, y el hecho de que la fMRI en reposo requiera que los niños se mantengan quietos; por tanto, algunos de los datos no fueron adecuados para análisis debido a exceso de movimiento dentro de la resonancia. También es necesario considerar que la fMRI es incluso más difícil cuando la evaluación es en estado de reposo en población pediátrica. Cabe destacar que todos los padres que vinieron a la visita de los 6 años con sus hijos no quisieron que participaran en la sesión de fMRI o que llevaran el dispositivo de CGM. En este sentido, la potencia estadística alcanzada para detectar diferencias mínimas de 0.9 DE en la conectividad cerebral, los niveles medios de glucosa, y la ingesta dietética entre grupos fue del 70%; por tanto, es necesario llevar a cabo más estudios en esta área del conocimiento para corroborar los resultados encontrados, explorando la posible relación que puede existir entre la FC en ciertas áreas del cerebro y el desarrollo de comportamientos alimentarios no saludables. Además, la DT2 ha sido asociada con deterioro cognitivo y representa un incremento del riesgo de desarrollar enfermedades cerebrales [212–214], por lo que es necesario ampliar el conocimiento en esta área para prevenir patologías cerebrales asociadas al envejecimiento en etapas posteriores de la vida.

2. Asociación entre los datos de monitorización continua de glucosa (CGM), el porcentaje de masa grasa corporal (BFM), y la ingesta dietética a los 6 años de edad.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se observaron menores niveles medios de glucosa y niveles medios de glucosa ajustados en niños alimentados con BF comparados con los alimentados con SF, como comentábamos anteriormente. En lo que se refiere al coeficiente de variación (CV) de la glucosa, fue menor en el grupo BF comparado con los niños que tomaron EF durante los primeros meses de vida. No obstante, a pesar de esos niveles de glucosa más bajos, se observó mayor entropía multiescala (MSE) en los niños alimentados con BF comparados con los que recibieron SF (**Figura 15**). Sin embargo, es importante tener en cuenta que los niveles de glucosa se encontraban en rangos normales en los tres grupos de estudio, y el CV de la glucosa era menor del 20% en todos los grupos. Un CV de glucosa por debajo del 36% en pacientes con diabetes se asocia con menor variabilidad glicémica o glucémica (GV) [160]. El CV de glucosa es una herramienta útil en el manejo de la población diabética, ya que permite diferenciar entre pacientes con alta o baja GV [160].

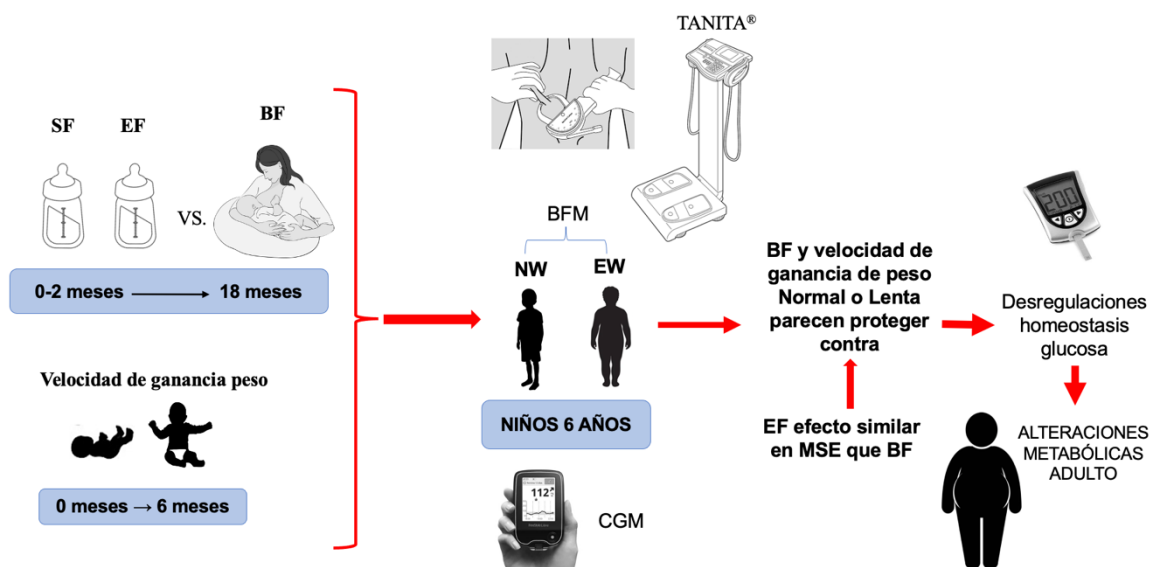


Figura 15. Resultados encontrados al estudiar la asociación entre el tipo de alimentación recibida durante los primeros 18 meses de vida, la homeostasis de la glucosa y la composición corporal en niños de 6 años del estudio COGNIS. BF: lactancia materna; BFM: masa grasa corporal; CGM: monitorización continua de la glucosa; EF: fórmula infantil experimental; EW: exceso de peso; MSE: entropía multiescala; NW: normopeso; SF: fórmula infantil estándar; TANITA®: impedancia bioeléctrica.

Considerando que el MSE mide la irregularidad (variabilidad de la glucosa) y complejidad de señales fisiológicas, como los niveles de glucosa, podría ser útil para el diagnóstico y pronóstico de diferentes enfermedades, como la diabetes. Menores niveles de entropía muestral implicarán mayor regularidad, mientras que mayores valores implican fluctuación importante en pacientes diabéticos [162,163], no obstante, no está claro el significado real del MSE en niños sanos. En este sentido, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niños alimentados con fórmula infantil de ambos grupos, o entre el grupo EF comparado con el BF; no obstante, el MSE fue mayor en los niños alimentados con BF comparados con los que recibieron SF. Estos resultados sugieren una mayor similitud en la homeostasis de la glucosa entre los niños alimentados con EF y los que fueron alimentados con leche materna (**Figura 15**). Una vez más, es importante destacar que el estudio se realizó en niños sanos y que el CV de glucosa estaba muy por debajo del 36%, indicando baja GV, como se espera en población sana. Se ha observado que la leche materna puede reducir el riesgo de diabetes en la infancia. Curiosamente, estudios previos han mostrado que los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna presentaron menores niveles de insulina, y los alimentados con fórmula mayores niveles de insulina postprandiales y una respuesta prolongada a la insulina comparados con los alimentados al pecho [215], lo que podría llevar al desarrollo de resistencia a la insulina en edades posteriores, y al desarrollo de diabetes. Esto podría explicar por qué los niños que tomaron BF presentaron mayor MSE comparados con los que recibieron SF. Algo similar ocurre con otras regulaciones metabólicas durante la vida precoz, como es el caso del colesterol y la leche materna. La leche materna se ha asociado con menores niveles de colesterol en adultos, induciendo una programación nutricional debido a una exposición precoz a colesterol exógeno (que se encuentra en mayores niveles en la leche materna), lo que inhibe la síntesis endógena de colesterol a través de la disminución de la regulación de

la coenzima A hepática hidroximetil-glutaril (HMG CoA) reductasa [216]. Por otro lado, los carbohidratos presentes en la mayoría de las fórmulas infantiles son azúcares simples, como jarabe de maíz, que pueden alterar la programación del colesterol endógeno. Otro mecanismo que puede tener efecto en esta relación es el de los incrementos en proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9) mediados por glucosa e insulina de la proteína LDLR, aumentando el LDL [217]. Por tanto, podría ser posible que las similitudes funcionales encontradas en el presente estudio entre los niños alimentados con EF y BF en términos de regulación de la homeostasis de la glucosa, puedan estar asociadas con un efecto de programación precoz de la leche materna, lo que es imitado parcialmente por la fórmula experimental suplementada con algunos de los componentes funcionales presentes en la leche materna humana (componentes de la MFGM, LC-PUFAs, simbióticos, ácido siálico, nucleótidos, etc.). No obstante, estos resultados deben tratarse con precaución, ya que son necesarios más estudios para demostrar esta hipótesis.

De acuerdo con resultados previos del estudio COGNIS [218], se continuó explorando la relación entre la nutrición precoz y la velocidad de crecimiento y el catch-up durante los primeros meses de vida, pero en este caso en asociación con la homeostasis de la glucosa. Desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, encontramos mayor MSE en aquellos niños que tuvieron una velocidad normal de ganancia de peso (NWGV) comparados con los que mostraron una velocidad rápida de ganancia de peso (RWGV). Además, los niños con una velocidad lenta de ganancia de peso (SWGV) también mostraron un MSE mayor comparado con aquellos que mostraron una RWGV en los primeros 6 meses de vida; mientras que se encontraron datos similares de MSE entre los niños con NWGV y SWGV. La ganancia de peso infantil es conocida como el principal indicador de un crecimiento saludable; mayores ganancias de peso entre 3 y 12 meses de edad se han relacionado con mayor riesgo de obesidad y otras patologías metabólicas [218]. Los niños con NWGV y SWGV presentaron mayor MSE, lo que sugiere un efecto precoz de programación de una menor velocidad de crecimiento contra el desarrollo de alteraciones metabólicas, similar a lo que se observó en los niños alimentados con BF (**Figura 15**).

A continuación, se clasificó la población de estudio de acuerdo con el porcentaje de masa grasa corporal (BFM) considerando los tres grupos de estudio. Se calculó el BFM con los pliegues usando las ecuaciones de Slaughter, y se comparó a los niños con normopeso (NW) por grupo de estudio. Se observó mayor MSE en los niños alimentados con BF comparados con los que recibieron SF, pero no se encontraron diferencias significativas cuando se compararon los grupos de estudio considerando los niños que presentaban exceso de peso (EW). Por otra parte, también se calculó el porcentaje de masa grasa usando impedancia bioeléctrica (TANITA®), pero no se encontraron diferencias entre los tres grupos de estudio en el MSE y el BFM (**Figura 15**).

Al hacer el análisis en toda la población, se encontró un mayor MSE a los 3 y 6 minutos en los niños con EW comparados con aquellos NW (clasificado de acuerdo con las ecuaciones de Slaughter), pero la significación desapareció entre los 9 y 30 minutos. Además, no se encontraron diferencias en el MSE entre los niños NW y EW cuando se clasificaron según el porcentaje de BFM obtenido con TANITA® (**Figura 15**). Por lo que es necesario llevar a cabo más estudios longitudinales con mayor tamaño de muestra para corroborar estos resultados, ya que la obesidad es bien conocida por ser un factor de riesgo en el desarrollo de alteraciones metabólicas como la DT2 [177].

La mayoría de los estudios en los que se han usado dispositivos de CGM se han llevado a cabo en población diabética con el objetivo de conseguir un control glucémico adecuado; no obstante, se han realizado pocos estudios con estos dispositivos en población pediátrica sana. Sin embargo, los dispositivos de CGM podrían ser muy útiles para estudiar patrones de glucosa tempranos en niños sanos para prevenir futuras enfermedades metabólicas y sus patologías asociadas. En un estudio realizado con 26 niños no diabéticos sanos o con sobrepeso/obesidad de entre 7 y 12 años, los autores compararon los resultados del dispositivo de CGM FreeStyle Libre Pro con los niveles de glucosa en plasma durante un test de 2 horas de tolerancia a la glucosa. Los niños participando en el estudio se clasificaron de acuerdo con el BMI por sexo y edad; en contraste con el presente estudio donde los niños se clasificaron como delgados, normopeso, o exceso de peso (sobrepeso u obesidad) de acuerdo con los pliegues e impedancia bioeléctrica, que constituyen métodos más fiables de medida de la

composición corporal que solo el BMI, ya que tanto los pliegues como la bioimpedancia reflejan la distribución de la masa grasa. Los participantes llevaron el dispositivo durante 6 días, similar a nuestro estudio, encontrando buena tolerancia al dispositivo de CGM entre esos niños sin diabetes, y los resultados fueron consistentes con los niveles de glucosa en plasma después del test de tolerancia oral de glucosa. No obstante, se encontraron diferencias significativas entre ambos métodos en la glucosa en ayunas, el dispositivo de CGM parecía subestimar los niveles de glucosa en plasma en aquellos sujetos con sobrepeso/obesidad [219]. Por lo que, en nuestro estudio, los niveles altos de glucosa encontrados en los niños con EW podrían haberse subestimado. Sin embargo, una vez más, es necesario llevar a cabo más estudios en población pediátrica sin diabetes para corroborar estos resultados.

El incremento de adiposidad es conocido como factor de riesgo para un control subóptimo de la diabetes. En un estudio llevado a cabo en niños con sobrepeso y obesidad con DT1, de menos de 21 años de edad y con un control óptimo de la glucosa, se confirmó que el sobrepeso se asociaba con un mal control glucémico; incluso cuando el uso de los dispositivos de CGM fue el mismo y se realizaron medidas frecuentes de glucosa en sangre tanto en los participantes con sobrepeso y obesidad como en los delgados [220]. No obstante, en el presente estudio no se obtuvieron resultados concluyentes entre el MSE y el porcentaje de masa grasa corporal, por lo que los resultados deberían considerarse con cautela; además, los niños con DT1 se clasificaron como delgados, con sobrepeso u obesos de acuerdo con el BMI según su edad y sexo [220], que constituye una medida menos fiable comparada con los pliegues y la bioimpedancia, usados para determinar el BFM en nuestro estudio.

Finalmente, en un ensayo clínico controlado aleatorizado de 18 meses con 136 participantes con DT1, entre 8 y 17 años, la composición corporal se midió con absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) y el BMI, mientras que la GV se midió durante 3 días con un dispositivo de CGM junto con la hemoglobina glicosilada (HbA1c). En contraste con el estudio COGNIS, donde los participantes no son diabéticos, y el objetivo era detectar la GV a corto plazo en vez de a largo plazo, obtenida con HbA1c. Estas fluctuaciones a corto plazo se midieron en nuestro estudio usando un dispositivo

de CGM, pero durante una media de 7 días en vez de solo 3 días. Los autores encontraron que mayor BMI y adiposidad se relacionaban con más eventos de hiperglicemia [221], mientras que en el presente estudio no encontramos resultados concluyentes, quizá porque se estudiaron niños sanos, de ahí la necesidad de realizar más estudios que permitan corroborar estos resultados.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, una de las intervenciones más importantes para mejorar la homeostasis de la glucosa es la dieta, especialmente la alimentación temprana [222]. Existen evidencias científicas de que un consumo elevado de proteína durante la vida precoz lleva al aumento de la concentración de insulina, lo que promueve la acumulación de tejido adiposo y el riesgo de sobrepeso, obesidad, y DT2 en años posteriores [215]. Por tanto, intervenciones precoces podrían ser cruciales para prevenir el desarrollo de diabetes, ya que se ha observado que el sobrepeso o la obesidad solamente son suficientes para causar resistencia a la insulina y GV [223], lo que podría llevar al desarrollo de diabetes en etapas posteriores de la vida. Además, se ha demostrado que el contenido de carbohidratos de una comida y el índice glicémico o glucémico (GI) de los carbohidratos consumidos, determinan la respuesta glicémica o glucémica postprandial. Dietas con carbohidratos de alto GI han mostrado ser factores de riesgo para el desarrollo de diabetes, mientras que dietas con carbohidratos de bajo GI contribuyen a la pérdida de peso y a la mejora de la acción de la insulina y tolerancia a la glucosa en individuos obesos con resistencia a la insulina [224]. Teniendo en mente estas consideraciones, se estudió la ingesta dietética en los niños COGNIS a los 6 años. Se observó que los niños que fueron alimentados con BF presentaron mayor AMDR de azúcares simples comparados con los niños que recibieron EF. No obstante, después de comparar el AMDR de los azúcares simples con la DRI, no se encontraron diferencias entre los grupos de estudio. Además, tampoco se encontraron diferencias entre grupos de estudio en la ingesta de azúcares simples, como se mencionó en el primer estudio de la presente tesis doctoral. Por otra parte, a los 6 años de edad, los niños del grupo EF presentaron mayores ingestas de EPA y DHA (g/día) comparados con los del grupo SF, aunque después de ajustar por las variables confusoras, se perdió la significación estadística.

Curiosamente, tras comparar el BFM y los datos de glucosa con la ingesta dietética en toda la población de estudio, observamos una correlación positiva entre el *z-score* del BMI para la edad (BAZ), el *z-score* de la talla para la edad (HAZ), y el porcentaje de BFM obtenido por pliegues y TANITA®, con el AMDR de las proteínas (%). Estos resultados concuerdan con el concepto mencionado anteriormente, en el que un consumo elevado de proteínas promueve el depósito de tejido adiposo y un mayor riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad [215]. No obstante, de acuerdo con nuestros resultados, los tres grupos de estudio presentaban un AMDR adecuado de proteínas cuando se comparó con las DRI. También se observó una correlación positiva entre HAZ, y las ingestas de DPA y DHA (g/día). Existen múltiples estudios epidemiológicos que han mostrado beneficios de los n-3 PUFAs en la salud de la población pediátrica, afectando de forma positiva al crecimiento de los niños [225]. Finalmente, el CV de la glucosa mostró una correlación positiva con la ingesta total de carbohidratos (g/día); por lo que una mayor ingesta de carbohidratos, especialmente de azúcares simples, podría llevar a mayor variabilidad glicémica. Por el contrario, se encontró una asociación negativa entre los niveles medios ajustados de glucosa (mg/dL) y la ingesta total de proteínas, lípidos, y ácidos grasos saturados (SFAs) (g/día); estos resultados indican que la mayor ingesta total de proteínas, lípidos, y SFAs podría asociarse con menores niveles medios de glucosa. Los aminoácidos modulan la homeostasis de la glucosa, mediante la modulación de la liberación de insulina [226]; mientras que estudios realizados en animales han comprobado efectos beneficiosos de los lípidos, en particular n-3 PUFAs, en la sensibilidad a la insulina y la pérdida de peso. Debido a estos efectos en la pérdida de peso en roedores obesos, es difícil saber si los n-3 PUFAs tienen efectos directos en la sensibilidad a la insulina. No obstante, la ingesta de EPA ha mostrado mejorar la sensibilidad a la insulina en ratones obesos, a pesar de presentar pesos similares [227]. En cuanto a los SFAs, de acuerdo con estudios recientes podrían tener un papel limitado en el desarrollo de síndrome metabólico, porque mientras que la ingesta de SFAs se asocia con patrones dietéticos saludables, su ingesta no está asociada necesariamente con efectos negativos para la salud [228]. Es importante señalar que los efectos

beneficiosos que pueda tener la ingesta de proteínas y lípidos sobre el BFM y los niveles medios de glucosa, son producto del efecto sinérgico de todos los nutrientes. Por lo que mejorar el conocimiento sobre el impacto de alimentos o nutrientes a nivel individual sobre la salud es complejo, debido a las numerosas interacciones alimento-nutriente.

La principal fortaleza del presente estudio es su diseño; se trata de un ensayo clínico longitudinal aleatorizado a doble ciego. En contraste con la mayoría de los estudios mencionados, en el presente estudio se usaron los pliegues y la bioimpedancia como medidas de adiposidad, en vez del BMI solo, el cual se correlaciona con la grasa corporal, pero como medida indirecta. De hecho, el BMI no refleja la distribución de la grasa corporal como los pliegues o la impedancia bioeléctrica, los cuales constituyen medidas más apropiadas y fiables para determinar el porcentaje de masa grasa corporal. No obstante, en nuestros análisis se incluyeron también BMI y BAZ como medidas complementarias. Otra fortaleza a destacar es que los niños llevaron el dispositivo de CGM una media de 7 días, lo que nos permitió recoger datos continuos de glucosa a lo largo del día y la noche, en vez de solo una medida puntual de glucosa en ayunas. Cabe destacar que estas medidas de glucosa son en líquido intersticial y no en sangre; no obstante, diversos estudios han demostrado la fiabilidad de los dispositivos de CGM comparados con los niveles de glucosa en sangre tanto en niños con diabetes [220,229], como sin diabetes [219].

El presente estudio también presenta una serie de limitaciones que deben mencionarse; la primera es el pequeño tamaño de muestra debido al abandono del estudio durante los 6 años de seguimiento, y a no haber podido disponer de más datos, debido a que no todos los padres que acudieron a la visita de los 6 años con sus hijos quisieron que llevaran el dispositivo de CGM. Sin embargo, la mayoría de los escasos estudios que se han llevado a cabo en población pediátrica no diabética tienen un tamaño de muestra incluso más pequeño comparado con nuestro estudio [230,231].

En conclusión, existe evidencia escasa sobre la programación nutricional precoz de los aspectos dinámicos de la homeostasis de la glucosa, lo que podría ayudar a reducir el riesgo de desarrollar enfermedades no transmisibles, junto con cambios en el estilo de vida. Los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral sugieren que el tipo de

alimentación y la velocidad de crecimiento, concretamente la ganancia de peso, durante la vida precoz podrían estar asociados con el control de la homeostasis de la glucosa a los 6 años. De hecho, la lactancia materna parece tener un efecto de programación protector frente al desarrollo de desregulación de la homeostasis de la glucosa. A los 6 años, no se encontraron diferencias en el MSE entre los grupos EF y BF, sugiriendo similitudes funcionales entre ambos. No obstante, a pesar de un mayor MSE, los niños con BF presentaron menores niveles medios de glucosa comparados con los niños que recibieron SF durante los primeros meses de vida.

Por otra parte, la velocidad de crecimiento durante los primeros 6 meses de vida parece tener un papel en la homeostasis de la glucosa más tarde en la infancia. A los 6 meses de edad, los niños que presentaron una velocidad de ganancia de peso normal y lenta durante los primeros 6 meses de vida, presentaron mayor MSE; sugiriendo una programación precoz de una velocidad de crecimiento menor contra el desarrollo de alteraciones metabólicas en etapas posteriores de la vida, algo similar a lo observado en los niños alimentados al pecho. Sin embargo, en el presente estudio, no se encontraron datos concluyentes sobre los efectos a largo plazo de la nutrición precoz en la obesidad, pero como se esperaba, la ingesta diaria de proteínas, carbohidratos, y lípidos a los 6 años mostró asociaciones significativas con los niveles de glucosa y el CV de la glucosa.

Los resultados obtenidos sugieren que la mejora de las fórmulas infantiles con compuestos bioactivos, las acercan más a la funcionalidad de la leche materna humana. Además, cabe destacar que la detección de desregulaciones de la glucosa en niños sanos podría ayudar al desarrollo de estrategias de intervención precoces, como intervenciones dietéticas tempranas, para prevenir el desarrollo de patologías metabólicas (por ejemplo, DT2), en etapas posteriores de la vida. Debido a la falta de estudios longitudinales en niños sanos con una intervención nutricional temprana, se deben realizar más estudios con mayor tamaño de muestra para corroborar los resultados de la presente tesis doctoral.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Conclusión 1: Los niños alimentados con leche materna durante los primeros 18 meses de vida presentaron mayor entropía multiescala (MSE) (variabilidad de la glucosa) a los 6 años, comparados con los que recibieron fórmula estándar; los niños alimentados con fórmula experimental suplementada con diferentes nutrientes bioactivos mostraron un patrón de regulación de la homeostasis de la glucosa similar a los niños alimentados al pecho. A los 6 años, a pesar de que los niños que recibieron leche materna presentaron una mayor MSE o variabilidad de la glucosa, sus niveles medios de glucosa resultaron más bajos comparados con el grupo que tomó fórmula estándar. Estos resultados sugieren un efecto de programación precoz de la leche materna frente al desarrollo de alteraciones metabólicas en la vida adulta.

Conclusión 2: A los 6 años de edad, las variaciones en la conectividad funcional entre el hipotálamo medio (MH) y otras áreas cerebrales (*giro frontal inferior, putamen extendido hacia ínsula, corteza cingulada anterior*), podrían estar asociadas al tipo de alimentación durante los primeros 18 meses de vida (*leche materna vs. fórmulas infantiles*), y a la inclinación por un comportamiento alimentario hedónico en etapas posteriores de la vida.

Conclusión 3: Los niños alimentados al pecho muestran una conectividad funcional cerebral entre el hipotálamo medio (MH) y otras áreas cerebrales (*giro frontal inferior, putamen extendido hacia ínsula, corteza cingulada anterior*), que parece estar asociada con un patrón de comportamiento alimentario menos hedónico, es decir, con menos preferencia hacia el consumo de alimentos con alto contenido en azúcares simples, grasas o alta densidad energética. Sin embargo, la conectividad funcional cerebral en estas áreas en los niños que recibieron fórmulas infantiles podría estar asociada a una preferencia de alimentos con mayor densidad energética y a un consumo excesivo condicionado por una ingesta más hedónica que por razones fisiológicas, predisponiendo al desarrollo de enfermedades metabólicas, como la diabetes tipo 2 o la obesidad. No obstante, los niños que recibieron la fórmula experimental muestran un

patrón de conectividad funcional cerebral similar entre el MH y la corteza cingulada anterior a los niños alimentados al pecho, indicando la posibilidad de desarrollar un patrón de comportamiento alimentario menos hedónico respecto a los niños alimentados con fórmula estándar.

Conclusión 4: No se observa asociación significativa entre la conectividad funcional cerebral en reposo y los niveles medios de glucosa en los niños a los 6 años, independientemente del tipo de alimentación que recibieron durante los primeros 18 meses de vida.

Conclusión 5: Los niños con una velocidad Normal o Lenta de la ganancia de peso durante los primeros 6 meses de vida muestran una mayor variabilidad de la glucosa a los 6 años, comparados con los que presentaron una velocidad Rápida de ganancia de peso. Al igual que el efecto observado en los niños alimentados al pecho, aquellos que muestran una velocidad Normal o Lenta de la ganancia de peso podrían asociar una programación precoz positiva de los procesos metabólicos relacionados con la homeostasis de la glucosa, que los protegería frente al desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles en etapas posteriores de la vida.

Conclusión 6: A los 6 años, el porcentaje de masa grasa (BFM) de los niños no mostró asociaciones concluyentes relacionadas con la alimentación precoz. Estos resultados inciden en la importancia de otros factores relacionados con el estilo de vida durante la infancia que van a influir en el desarrollo de obesidad.

Conclusión 7: Los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral muestran la importancia de la detección precoz de desregulaciones de la glucosa en niños sanos, que podría ayudar a diseñar nuevas estrategias de intervención individualizada en los primeros 2 años de vida. El objetivo de estas intervenciones debería ser optimizar el desarrollo de la funcionalidad cerebral y de los sistemas metabólicos implicados en la regulación de la glucosa durante la infancia, para prevenir el desarrollo de enfermedades crónicas, tales como la obesidad o la diabetes tipo 2 en la vida adulta.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Han HS, Kang G, Kim JS, Choi BH, Koo SH. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. *Exp Mol Med*. 11 de marzo de 2016;48:e218.
2. López-Gamero AJ, Martínez F, Salazar K, Cifuentes M, Nualart F. Brain Glucose-Sensing Mechanism and Energy Homeostasis. *Mol Neurobiol*. febrero de 2019;56(2):769-96.
3. Campbell JE, Newgard CB. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nat Rev Mol Cell Biol*. febrero de 2021;22(2):142-58.
4. Röder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med*. 11 de marzo de 2016;48:e219.
5. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol CB*. 6 de noviembre de 2017;27(21):R1147-51.
6. Fujikawa T. Central regulation of glucose metabolism in an insulin-dependent and -independent manner. *J Neuroendocrinol*. abril de 2021;33(4):e12941.
7. Sparks JR, Kishman EE, Sarzynski MA, Davis JM, Grandjean PW, Durstine JL, et al. Glycemic variability: Importance, relationship with physical activity, and the influence of exercise. *Sports Med Health Sci*. diciembre de 2021;3(4):183-93.
8. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. marzo de 2019;7(3):221-30.
9. Lundqvist MH, Almby K, Abrahamsson N, Eriksson JW. Is the Brain a Key Player in Glucose Regulation and Development of Type 2 Diabetes? *Front Physiol*. 2019;10:457.
10. Chang GQ, Gaysinskaya V, Karatayev O, Leibowitz SF. Maternal high-fat diet and fetal programming: increased proliferation of hypothalamic peptide-producing neurons that increase risk for overeating and obesity. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 12 de noviembre de 2008;28(46):12107-19.

11. Nascimento LFR, Souza GFP, Morari J, Barbosa GO, Solon C, Moura RF, et al. n-3 Fatty Acids Induce Neurogenesis of Predominantly POMC-Expressing Cells in the Hypothalamus. *Diabetes*. marzo de 2016;65(3):673-86.
12. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 6 de abril de 2000;404(6778):661-71.
13. Carey M, Kehlenbrink S, Hawkins M. Evidence for central regulation of glucose metabolism. *J Biol Chem*. 6 de diciembre de 2013;288(49):34981-8.
14. Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech*. 1 de junio de 2017;10(6):679-89.
15. Berthoud HR, Münzberg H, Morrison CD. Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology*. mayo de 2017;152(7):1728-38.
16. Zanchi D, Depoorter A, Egloff L, Haller S, Mählmann L, Lang UE, et al. The impact of gut hormones on the neural circuit of appetite and satiety: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. septiembre de 2017;80:457-75.
17. Wachsmuth HR, Weninger SN, Duca FA. Role of the gut-brain axis in energy and glucose metabolism. *Exp Mol Med*. abril de 2022;54(4):377-92.
18. Coll AP, Yeo GSH. The hypothalamus and metabolism: integrating signals to control energy and glucose homeostasis. *Curr Opin Pharmacol*. diciembre de 2013;13(6):970-6.
19. Pozo M, Claret M. Hypothalamic Control of Systemic Glucose Homeostasis: The Pancreas Connection. *Trends Endocrinol Metab TEM*. agosto de 2018;29(8):581-94.
20. Flak JN, Goforth PB, Dell'Orco J, Sabatini PV, Li C, Bozadjieva N, et al. Ventromedial hypothalamic nucleus neuronal subset regulates blood glucose independently of insulin. *J Clin Invest*. 1 de junio de 2020;130(6):2943-52.

21. Hirschberg PR, Sarkar P, Teegala SB, Routh VH. Ventromedial hypothalamus glucose-inhibited neurones: A role in glucose and energy homeostasis? *J Neuroendocrinol.* enero de 2020;32(1):e12773.
22. Hyland L, Park SB, Abdelaziz Y, Abizaid A. Ghrelin infused into the dorsomedial hypothalamus of male mice increases food intake and adiposity. *Physiol Behav.* 1 de junio de 2020;220:112882.
23. Petrovich GD. Lateral Hypothalamus as a Motivation-Cognition Interface in the Control of Feeding Behavior. *Front Syst Neurosci.* 2018;12:14.
24. Burdakov D, Karnani MM. Ultra-sparse Connectivity within the Lateral Hypothalamus. *Curr Biol CB.* 19 de octubre de 2020;30(20):4063-4070.e2.
25. Kalsbeek A, Buijs RM. Organization of the neuroendocrine and autonomic hypothalamic paraventricular nucleus. *Handb Clin Neurol.* 2021;180:45-63.
26. Heijboer AC, Pijl H, Van den Hoek AM, Havekes LM, Romijn JA, Corssmit EPM. Gut-brain axis: regulation of glucose metabolism. *J Neuroendocrinol.* diciembre de 2006;18(12):883-94.
27. Jais A, Brüning JC. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 3 de enero de 2017;127(1):24-32.
28. Donofry SD, Stillman CM, Erickson KI. A review of the relationship between eating behavior, obesity and functional brain network organization. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 10 de noviembre de 2020;15(10):1157-81.
29. Kullmann S, Veit R. Resting-state functional connectivity of the human hypothalamus. *Handb Clin Neurol.* 2021;179:113-24.
30. Seeley WW. The Saliience Network: A Neural System for Perceiving and Responding to Homeostatic Demands. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 11 de diciembre de 2019;39(50):9878-82.

31. Delgado-Rico E, Río-Valle JS, Albein-Urios N, Caracuel A, González-Jiménez E, Piqueras MJ, et al. Effects of a multicomponent behavioral intervention on impulsivity and cognitive deficits in adolescents with excess weight. *Behav Pharmacol*. septiembre de 2012;23(5-6):609-15.
32. Delgado-Rico E, Río-Valle JS, González-Jiménez E, Campoy C, Verdejo-García A. BMI predicts emotion-driven impulsivity and cognitive inflexibility in adolescents with excess weight. *Obes Silver Spring Md*. agosto de 2012;20(8):1604-10.
33. Contreras-Rodríguez O, Cano M, Vilar-López R, Río-Valle JS, Verdejo-Román J, Navas JF, et al. Visceral adiposity and insular networks: associations with food craving. *Int J Obes* 2005. marzo de 2019;43(3):503-11.
34. Chen S, Jackson T, Dong D, Zhang X, Chen H. Exploring effects of single-session anodal tDCS over the inferior frontal gyrus on responses to food cues and food cravings among highly disinhibited restrained eaters: A preliminary study. *Neurosci Lett*. 27 de julio de 2019;706:211-6.
35. Assari S, Boyce S. Resting-State Functional Connectivity between Putamen and Salience Network and Childhood Body Mass Index. *Neurol Int*. 4 de marzo de 2021;13(1):85-101.
36. Ha OR, Lim SL, Bruce AS. Neural Mechanisms of Food Decision-Making in Children. *Curr Nutr Rep*. septiembre de 2020;9(3):236-50.
37. Wang HX, Wang YP. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)*. 5 de octubre de 2016;129(19):2373-80.
38. Ratsika A, Codagnone MC, O'Mahony S, Stanton C, Cryan JF. Priming for Life: Early Life Nutrition and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Nutrients*. 28 de enero de 2021;13(2):423.
39. Simon JJ, Stopyra MA, Mönning E, Sailer S, Lavandier N, Kihm LP, et al. Neuroimaging of hypothalamic mechanisms related to glucose metabolism in anorexia nervosa and obesity. *J Clin Invest*. 3 de agosto de 2020;130(8):4094-103.

40. Marni C, Mazzantini S, Zuccotti GV. Nutrition in the First 1000 Days: The Origin of Childhood Obesity. *Int J Environ Res Public Health*. 23 de agosto de 2016;13(9):E838.
41. Moullé VS, Parnet P. Effects of Nutrient Intake during Pregnancy and Lactation on the Endocrine Pancreas of the Offspring. *Nutrients*. 8 de noviembre de 2019;11(11):2708.
42. Del Ciampo LA, Del Ciampo IRL. Breastfeeding and the Benefits of Lactation for Women's Health. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet*. junio de 2018;40(6):354-9.
43. Mosca F, Gianni ML. Human milk: composition and health benefits. *Pediatr Medica E Chir Med Surg Pediatr*. 28 de junio de 2017;39(2):155.
44. Gertosio C, Meazza C, Pagani S, Bozzola M. Breastfeeding and its gamut of benefits. *Minerva Pediatr*. junio de 2016;68(3):201-12.
45. Deoni S, Dean D, Joelson S, O'Regan J, Schneider N. Early nutrition influences developmental myelination and cognition in infants and young children. *NeuroImage*. septiembre de 2018;178:649-59.
46. Horta BL, de Sousa BA, de Mola CL. Breastfeeding and neurodevelopmental outcomes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. mayo de 2018;21(3):174-8.
47. Schipper L, Dijk G van, Beek EM van der. Milk lipid composition and structure; The relevance for infant brain development. *OCL [Internet]*. 2020 [citado 24 de febrero de 2022];27:5. Disponible en: <https://www.ocl-journal.org/articles/oc/abs/2020/01/oc190063/oc190063.html>
48. Lind MV, Larnkjær A, Mølgaard C, Michaelsen KF. Breastfeeding, Breast Milk Composition, and Growth Outcomes. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2018;89:63-77.

49. Eriksen KG, Christensen SH, Lind MV, Michaelsen KF. Human milk composition and infant growth. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. mayo de 2018;21(3):200-6.
50. Turck D, Michaelsen KF, Shamir R, Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. World Health Organization 2006 child growth standards and 2007 growth reference charts: A discussion paper by the committee on Nutrition of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. agosto de 2013;57(2):258-64.
51. Lee S, Kelleher SL. Biological underpinnings of breastfeeding challenges: the role of genetics, diet, and environment on lactation physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1 de agosto de 2016;311(2):E405-422.
52. Eckart EK, Peck JD, Kharbanda EO, Nagel EM, Fields DA, Demerath EW. Infant sex differences in human milk intake and composition from 1- to 3-month post-delivery in a healthy United States cohort. *Ann Hum Biol*. septiembre de 2021;48(6):455-65.
53. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev*. noviembre de 2015;91(11):629-35.
54. Ellsworth L, Harman E, Padmanabhan V, Gregg B. Lactational programming of glucose homeostasis: a window of opportunity. *Reprod Camb Engl*. agosto de 2018;156(2):R23-42.
55. Sebert S, Lowry E, Aumüller N, Bermúdez MG, Bjerregaard LG, de Rooij SR, et al. Cohort Profile: The DynaHEALTH consortium - a European consortium for a life-course bio-psychosocial model of healthy ageing of glucose homeostasis. *Int J Epidemiol*. 1 de agosto de 2019;48(4):1051-1051k.
56. Parmar P, Lowry E, Vehmeijer F, El Marroun H, Lewin A, Tolvanen M, et al. Understanding the cumulative risk of maternal prenatal biopsychosocial factors on birth weight: a DynaHEALTH study on two birth cohorts. *J Epidemiol Community Health*. noviembre de 2020;74(11):933-41.

57. Lowry E, Rautio N, Karhunen V, Miettunen J, Ala-Mursula L, Auvinen J, et al. Understanding the complexity of glycaemic health: systematic bio-psychosocial modelling of fasting glucose in middle-age adults; a DynaHEALTH study. *Int J Obes* 2005. junio de 2019;43(6):1181-92.
58. Parrettini S, Caroli A, Torlone E. Nutrition and Metabolic Adaptations in Physiological and Complicated Pregnancy: Focus on Obesity and Gestational Diabetes. *Front Endocrinol*. 2020;11:611929.
59. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int J Environ Res Public Health*. 21 de diciembre de 2020;17(24):E9573.
60. Martin-Gronert MS, Ozanne SE. Metabolic programming of insulin action and secretion. *Diabetes Obes Metab*. octubre de 2012;14 Suppl 3:29-39.
61. Dearden L, Ozanne SE. Early life origins of metabolic disease: Developmental programming of hypothalamic pathways controlling energy homeostasis. *Front Neuroendocrinol*. octubre de 2015;39:3-16.
62. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *Am J Clin Nutr*. noviembre de 2006;84(5):1043-54.
63. Liu B, Zhang L, Yang H, Zheng H, Liao X. Microbiota: A potential orchestrator of antidiabetic therapy. *Front Endocrinol*. 2023;14:973624.
64. Desclée de Maredsous C, Oozeer R, Barbillon P, Mary-Huard T, Delteil C, Blachier F, et al. High-Protein Exposure during Gestation or Lactation or after Weaning Has a Period-Specific Signature on Rat Pup Weight, Adiposity, Food Intake, and Glucose Homeostasis up to 6 Weeks of Age. *J Nutr*. enero de 2016;146(1):21-9.
65. Marousez L, Lesage J, Eberlé D. Epigenetics: Linking Early Postnatal Nutrition to Obesity Programming? *Nutrients* [Internet]. 5 de diciembre de 2019 [citado 18 de mayo de 2020];11(12):2966. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/12/2966>

66. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc.* febrero de 2017;92(2):251-65.
67. Mittal M, Jain V. Management of Obesity and Its Complications in Children and Adolescents. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 14 de noviembre de 2022];88(12):1222-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8491444/>
68. Lee EY, Yoon KH. Epidemic obesity in children and adolescents: risk factors and prevention. *Front Med.* diciembre de 2018;12(6):658-66.
69. Brown CL, Halvorson EE, Cohen GM, Lazorick S, Skelton JA. Addressing Childhood Obesity: Opportunities for Prevention. *Pediatr Clin North Am.* octubre de 2015;62(5):1241-61.
70. Maffeis C, Morandi A. Body composition and insulin resistance in children. *Eur J Clin Nutr.* septiembre de 2018;72(9):1239-45.
71. Valaiyapathi B, Gower B, Ashraf AP. Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(3):220-9.
72. Wang S, Li W, Qiao Y, Wang S, Zhang T, Liu E, et al. Abnormal glucose in pre-school children and the association with obesity/physical activity: A large population-based study. *Diabetes Metab Res Rev.* octubre de 2021;37(7):e3442.
73. Di Bonito P, Pacifico L, Chiesa C, Valerio G, Miraglia Del Giudice E, Maffeis C, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in children and adolescents with overweight/obesity. *J Endocrinol Invest.* abril de 2017;40(4):409-16.
74. Fisberg M, Maximino P, Kain J, Kovalskys I. Obesogenic environment - intervention opportunities. *J Pediatr (Rio J).* junio de 2016;92(3 Suppl 1):S30-39.

75. Gómez SF, Homs C, Wärnberg J, Medrano M, Gonzalez-Gross M, Gusi N, et al. Study protocol of a population-based cohort investigating Physical Activity, Sedentarism, lifestyles and Obesity in Spanish youth: the PASOS study. *BMJ Open*. 23 de septiembre de 2020;10(9):e036210.
76. Arocha Rodulfo JI. Sedentary lifestyle a disease from xxi century. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler*. octubre de 2019;31(5):233-40.
77. Zhou L, Li S, Zhang Q, Yu M, Xiao X. Maternal Exercise Programs Glucose and Lipid Metabolism and Modulates Hepatic miRNAs in Adult Male Offspring. *Front Nutr*. 2022;9:853197.
78. Cohen Kadosh K, Muhandi L, Parikh P, Basso M, Jan Mohamed HJ, Prawitasari T, et al. Nutritional Support of Neurodevelopment and Cognitive Function in Infants and Young Children-An Update and Novel Insights. *Nutrients*. 10 de enero de 2021;13(1):199.
79. Black MM. Impact of Nutrition on Growth, Brain, and Cognition. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2018;89:185-95.
80. González HF, Visentin S. Nutrients and neurodevelopment: lipids. *Arch Argent Pediatr*. 1 de octubre de 2016;114(5):472-6.
81. Mattei D, Pietrobelli A. Micronutrients and Brain Development. *Curr Nutr Rep*. junio de 2019;8(2):99-107.
82. Georgieff MK, Ramel SE, Cusick SE. Nutritional influences on brain development. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. agosto de 2018;107(8):1310-21.
83. Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, Meisel A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci*. octubre de 2013;36(10):587-97.

84. Lehner A, Staub K, Aldakak L, Eppenberger P, Rühli F, Martin RD, et al. Impact of omega-3 fatty acid DHA and EPA supplementation in pregnant or breast-feeding women on cognitive performance of children: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 7 de abril de 2021;79(5):585-98.
85. Kim H, Kang S, Jung BM, Yi H, Jung JA, Chang N. Breast milk fatty acid composition and fatty acid intake of lactating mothers in South Korea. *Br J Nutr.* febrero de 2017;117(4):556-61.
86. von Schacky C. Importance of EPA and DHA Blood Levels in Brain Structure and Function. *Nutrients.* 25 de marzo de 2021;13(4):1074.
87. Salem N, Van Dael P. Arachidonic Acid in Human Milk. *Nutrients.* 27 de febrero de 2020;12(3):E626.
88. Brink LR, Lönnerdal B. Milk fat globule membrane: the role of its various components in infant health and development. *J Nutr Biochem.* noviembre de 2020;85:108465.
89. Stonehouse W, Klingner B, McJarrow P, Fong B, O'Callaghan N. Exploring In Vivo Dynamics of Bovine Milk Derived Gangliosides. *Nutrients.* 7 de marzo de 2020;12(3):E711.
90. Ryan JM, Rice GE, Mitchell MD. The role of gangliosides in brain development and the potential benefits of perinatal supplementation. *Nutr Res N Y N.* noviembre de 2013;33(11):877-87.
91. Xie Q, Xu Y, Zhang W, Zhu M, Wang X, Huang J, et al. Concentration and distribution of sialic acid in human milk and its correlation with dietary intake. *Front Nutr.* 2022;9:929661.
92. Philippou E, Constantinou M. The influence of glycemic index on cognitive functioning: a systematic review of the evidence. *Adv Nutr Bethesda Md.* 1 de marzo de 2014;5(2):119-30.

93. Lamport DJ, Lawton CL, Mansfield MW, Dye L. Impairments in glucose tolerance can have a negative impact on cognitive function: a systematic research review. *Neurosci Biobehav Rev.* marzo de 2009;33(3):394-413.
94. García-Ricobaraza M, García-Santos JA, Escudero-Marín M, Diéguez E, Cerdó T, Campoy C. Short-and Long-Term Implications of Human Milk Microbiota on Maternal and Child Health. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11866.
95. Schwab C, Voney E, Ramirez Garcia A, Vischer M, Lacroix C. Characterization of the Cultivable Microbiota in Fresh and Stored Mature Human Breast Milk. *Front Microbiol.* 2019;10:2666.
96. Chichlowski M, Shah N, Wampler JL, Wu SS, Vanderhoof JA. *Bifidobacterium longum* Subspecies *infantis* (*B. infantis*) in Pediatric Nutrition: Current State of Knowledge. *Nutrients.* 28 de mayo de 2020;12(6):1581.
97. Kalbermatter C, Fernandez Trigo N, Christensen S, Ganai-Vonarburg SC. Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn. *Front Immunol.* 2021;12:683022.
98. Moubareck CA. Human Milk Microbiota and Oligosaccharides: A Glimpse into Benefits, Diversity, and Correlations. *Nutrients.* 29 de marzo de 2021;13(4):1123.
99. Hidalgo-Cantabrana C, Delgado S, Ruiz L, Ruas-Madiedo P, Sánchez B, Margolles A. Bifidobacteria and Their Health-Promoting Effects. *Microbiol Spectr.* junio de 2017;5(3).
100. González-Rodríguez RI, Jiménez-Escobar I, Gutiérrez-Castrellón P. Microbiota de la leche humana y su impacto en la salud humana. *Gac Med Mex.* 2020;156(Supl 3):S58-66.
101. Koleva PT, Bridgman SL, Kozyrskyj AL. The infant gut microbiome: evidence for obesity risk and dietary intervention. *Nutrients.* 31 de marzo de 2015;7(4):2237-60.

102. Radke SM. Common Complications of Breastfeeding and Lactation: An Overview for Clinicians. *Clin Obstet Gynecol.* 1 de septiembre de 2022;65(3):524-37.
103. De Almagro García MC, Moreno Muñoz JA, Jiménez López J, Rodríguez-Palmero Seuma M. New ingredients in infant formula. Health and functional benefits. *Nutr Hosp.* 15 de octubre de 2017;34(Suppl 4):8-12.
104. Arija V, Jardí C, Bedmar C, Díaz A, Iglesias L, Canals J. Supplementation of Infant Formula and Neurodevelopmental Outcomes: a Systematic Review. *Curr Nutr Rep.* junio de 2022;11(2):283-300.
105. Almeida CC, Mendonça Pereira BF, Leandro KC, Costa MP, Spisso BF, Conte-Junior CA. Bioactive Compounds in Infant Formula and Their Effects on Infant Nutrition and Health: A Systematic Literature Review. *Int J Food Sci.* 2021;2021:8850080.
106. Bertelsen RJ, Jensen ET, Ringel-Kulka T. Use of probiotics and prebiotics in infant feeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* febrero de 2016;30(1):39-48.
107. Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives. *Nutrients.* 30 de junio de 2020;12(7):E1952.
108. Martin CR, Ling PR, Blackburn GL. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients.* 11 de mayo de 2016;8(5):E279.
109. Boehm G, Lidestri M, Casetta P, Jelinek J, Negretti F, Stahl B, et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mayo de 2002;86(3):F178-181.
110. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* febrero de 2016;95(8):e2562.

111. West CE, Jenmalm MC, Kozyrskyj AL, Prescott SL. Probiotics for treatment and primary prevention of allergic diseases and asthma: looking back and moving forward. *Expert Rev Clin Immunol.* junio de 2016;12(6):625-39.
112. Lepping RJ, Honea RA, Martin LE, Liao K, Choi IY, Lee P, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in the first year of life affects brain function, structure, and metabolism at age nine years. *Dev Psychobiol.* enero de 2019;61(1):5-16.
113. Koletzko B. Human Milk Lipids. *Ann Nutr Metab.* 2016;69 Suppl 2:28-40.
114. Koletzko B, Bergmann K, Brenna JT, Calder PC, Campoy C, Clandinin MT, et al. Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation. *Am J Clin Nutr.* 1 de enero de 2020;111(1):10-6.
115. Cerdó T, Ruíz A, Acuña I, Nieto-Ruiz A, Diéguez E, Sepúlveda-Valbuena N, et al. A synbiotics, long chain polyunsaturated fatty acids, and milk fat globule membranes supplemented formula modulates microbiota maturation and neurodevelopment. *Clin Nutr Edinb Scotl.* agosto de 2022;41(8):1697-711.
116. Timby N, Domellöf E, Hernell O, Lönnerdal B, Domellöf M. Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr [Internet].* 1 de abril de 2014 [citado 18 de mayo de 2020];99(4):860-8. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/99/4/860/4637866>
117. Hernell O, Timby N, Domellöf M, Lönnerdal B. Clinical Benefits of Milk Fat Globule Membranes for Infants and Children. *J Pediatr.* junio de 2016;173 Suppl:S60-65.

118. Nieto-Ruiz, García-Santos, Bermúdez, Herrmann, Diéguez, Sepúlveda-Valbuena, et al. Cortical Visual Evoked Potentials and Growth in Infants Fed with Bioactive Compounds-Enriched Infant Formula: Results from COGNIS Randomized Clinical Trial. *Nutrients* [Internet]. 14 de octubre de 2019 [citado 18 de mayo de 2020];11(10):2456. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2456>
119. Nieto-Ruiz A, Diéguez E, Sepúlveda-Valbuena N, Herrmann F, Cerdó T, López-Torrecillas F, et al. The Effects of an Infant Formula Enriched with Milk Fat Globule Membrane, Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids and Synbiotics on Child Behavior up to 2.5 Years Old: The COGNIS Study. *Nutrients*. 15 de diciembre de 2020;12(12):E3825.
120. Nieto-Ruiz A, Diéguez E, Sepúlveda-Valbuena N, Catena E, Jiménez J, Rodríguez-Palmero M, et al. Influence of a Functional Nutrients-Enriched Infant Formula on Language Development in Healthy Children at Four Years Old. *Nutrients*. 19 de febrero de 2020;12(2):535.
121. Nieto-Ruiz A, García-Santos JA, Verdejo-Román J, Diéguez E, Sepúlveda-Valbuena N, Herrmann F, et al. Infant Formula Supplemented With Milk Fat Globule Membrane, Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids, and Synbiotics Is Associated With Neurocognitive Function and Brain Structure of Healthy Children Aged 6 Years: The COGNIS Study. *Front Nutr*. 2022;9:820224.
122. Ogden J, Roy-Stanley C. How do children make food choices? Using a think-aloud method to explore the role of internal and external factors on eating behaviour. *Appetite*. 1 de abril de 2020;147:104551.
123. Scaglioni S, De Cosmi V, Ciappolino V, Parazzini F, Brambilla P, Agostoni C. Factors Influencing Children's Eating Behaviours. *Nutrients*. 31 de mayo de 2018;10(6):E706.
124. de Lima RMS, Barth B, Arcego DM, Krolow R, Silveira PP, Dalmaz C. Life-course effects of early life adversity exposure on eating behavior and metabolism. *Adv Food Nutr Res*. 2021;97:237-73.

125. de Lima RMS, Dos Santos Bento LV, di Marcello Valladão Lugon M, Barauna VG, Bittencourt AS, Dalmaz C, et al. Early life stress and the programming of eating behavior and anxiety: Sex-specific relationships with serotonergic activity and hypothalamic neuropeptides. *Behav Brain Res.* 3 de febrero de 2020;379:112399.
126. Gupta A, Osadchiy V, Mayer EA. Brain-gut-microbiome interactions in obesity and food addiction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* noviembre de 2020;17(11):655-72.
127. Riley LK, Rupert J, Boucher O. Nutrition in Toddlers. *Am Fam Physician.* 15 de agosto de 2018;98(4):227-33.
128. DeCosta P, Møller P, Frøst MB, Olsen A. Changing children's eating behaviour - A review of experimental research. *Appetite.* 1 de junio de 2017;113:327-57.
129. Yee AZH, Lwin MO, Ho SS. The influence of parental practices on child promotive and preventive food consumption behaviors: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 11 de abril de 2017;14(1):47.
130. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 27 de noviembre de 2013;310(20):2191-4.
131. World Medical Association Inc. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *J Indian Med Assoc.* junio de 2009;107(6):403-5.
132. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* noviembre de 2005;41(5):584-99.

133. Koletzko B, Bhutta ZA, Cai W, Cruchet S, El Guindi M, Fuchs GJ, et al. Compositional requirements of follow-up formula for use in infancy: recommendations of an international expert group coordinated by the Early Nutrition Academy. *Ann Nutr Metab.* 2013;62(1):44-54.
134. Garcia-Esteve L, Ascaso C, Ojuel J, Navarro P. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in Spanish mothers. *J Affect Disord.* junio de 2003;75(1):71-6.
135. Cattell RB. Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *J Educ Psychol.* 1963;54(1):1-22.
136. Cattell RB. Test de Factor «g» de Cattell, Escala 2 (Forma A)[g Factor Test. Scale 2. Form A]. Greensb NC Inst Personal Abil Test Span Adapt Madr Spain TEA Ediciones SA. 1994;
137. Preparation and use of food-based dietary guidelines. Report of a joint FAO/WHO consultation. FAO/WHO. World Health Organ Tech Rep Ser. 1998;880:i-vi, 1-108.
138. ALCE INGENIERIA [Internet]. [citado 24 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.alceingenieria.net/nutricion.htm>
139. Institute of Medicine (US) Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. DRI Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000 [citado 24 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222890/>
140. FoodData Central [Internet]. [citado 3 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/171279/nutrients>
141. Jensen RG. Lipids in human milk. *Lipids.* diciembre de 1999;34(12):1243-71.

142. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM. Docosaehaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr.* junio de 2007;85(6):1457-64.
143. Bzikowska-Jura A, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Jasińska-Melon E, Mojska H, Olędzka G, Wesołowska A, et al. The Concentration of Omega-3 Fatty Acids in Human Milk Is Related to Their Habitual but Not Current Intake. *Nutrients.* 12 de julio de 2019;11(7):1585.
144. USDA [Internet]. [citado 30 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.usda.gov/>
145. Growth reference 5-19 years - Application tools [Internet]. [citado 19 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/application-tools>
146. Patrones de Crecimiento del Niño de la OMS. Curso de Capacitación sobre la Evaluación del Crecimiento del Niño. Introducción - PDF Free Download [Internet]. [citado 30 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://docplayer.es/40064614-Patrones-de-crecimiento-del-nino-de-la-oms-curso-de-capacitacion-sobre-la-evaluacion-del-crecimiento-del-nino-introduccion.html>
147. Norton K. Standards for Anthropometry Assessment. En 2018. p. 68-137.
148. The WHO Child Growth Standards [Internet]. [citado 30 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards>
149. WHO child growth standards: training course on child growth assessment [Internet]. [citado 30 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241595070>
150. Organization WH, Development WHON for H and. WHO Child Growth Standards: Growth Velocity Based on Weight, Length and Head Circumference : Methods and Development. World Health Organization; 2009. 262 p.

151. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 8 de abril de 2000;320(7240):967-71.
152. Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics*. febrero de 2002;109(2):194-9.
153. Ong KK, Loos RJF. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. agosto de 2006;95(8):904-8.
154. SLAUGHTER MH, LOHMAN TG, BOILEAU RA, HORSWILL CA, STILLMAN RJ, LOAN MDV, et al. Skinfold Equations for Estimation of Body Fatness in Children and Youth. *Hum Biol [Internet]*. 1988;60(5):709-23. Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/41464064>
155. on behalf of the IDEFICS consortium, Nagy P, Kovacs E, Moreno LA, Veidebaum T, Tornaritis M, et al. Percentile reference values for anthropometric body composition indices in European children from the IDEFICS study. *Int J Obes [Internet]*. septiembre de 2014 [citado 18 de mayo de 2020];38(S2):S15-25. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/ijo2014131>
156. Manual Tanita BC-418 (23 páginas) [Internet]. [citado 19 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.manualpdf.es/tanita/bc-418/manual>
157. Moreira O, Alonso-Aubin D, Oliveira C, Luján R, de paz jose antonio. Métodos de evaluación de la composición corporal: una revisión actualizada de descripción, aplicación, ventajas y desventajas. *Arch Med Deporte*. 21 de diciembre de 2015;32:387-94.
158. McCarthy HD, Cole TJ, Fry T, Jebb SA, Prentice AM. Body fat reference curves for children. *Int J Obes* 2005. abril de 2006;30(4):598-602.
159. Sistema flash de monitorización de glucosa | FreeStyle Libre [Internet]. [citado 24 de febrero de 2022]. Disponible en:

<https://www.freestylelibre.es/libre/index.html>

160. Villalobos J, Hernández-Sandoval G, Paz JJ, Finol M, Colina JL, Villalobos J, et al. Variabilidad glucémica como parámetro de control metabólico en pacientes con diabetes tipo 1. *Rev Venez Endocrinol Metab* [Internet]. septiembre de 2020 [citado 9 de diciembre de 2022];18(3):107-20. Disponible en:

http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1690-31102020000300107&lng=es&nrm=iso&tlng=es

161. Zhang XD, Zhang Z, Wang D. CGManalyzer: an R package for analyzing continuous glucose monitoring studies. 2018;3.

162. Chen C, Sun S, Cao Z, Shi Y, Sun B, Zhang XD. A comprehensive comparison and overview of R packages for calculating sample entropy. *Biol Methods Protoc* [Internet]. 13 de diciembre de 2019 [citado 19 de octubre de 2022];4(1):bpz016. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6994089/>

163. Fabris C, Sparacino G, Sejling AS, Goljahani A, Duun-Henriksen J, Remvig LS, et al. Hypoglycemia-related electroencephalogram changes assessed by multiscale entropy. *Diabetes Technol Ther*. octubre de 2014;16(10):688-94.

164. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect*. 2012;2(3):125-41.

165. Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*. 1 de febrero de 2012;59(3):2142-54.

166. Fonov V, Evans AC, Botteron K, Almli CR, McKinstry RC, Collins DL, et al. Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *NeuroImage*. 1 de enero de 2011;54(1):313-27.

167. Satterthwaite TD, Elliott MA, Gerraty RT, Ruparel K, Loughead J, Calkins ME, et al. An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *NeuroImage*. 1 de enero de 2013;64:240-56.
168. Baroncini M, Jissendi P, Balland E, Besson P, Pruvo JP, Francke JP, et al. MRI atlas of the human hypothalamus. *NeuroImage*. 2 de enero de 2012;59(1):168-80.
169. Brett M, Anton JL, Valabregue R, Poline JB. Region of interest analysis using an SPM toolbox. En: 8th international conference on functional mapping of the human brain. Sendai; 2002. p. 497.
170. Song XW, Dong ZY, Long XY, Li SF, Zuo XN, Zhu CZ, et al. REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. *PloS One*. 2011;6(9):e25031.
171. Kaczkurkin AN, Raznahan A, Satterthwaite TD. Sex differences in the developing brain: insights from multimodal neuroimaging. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. enero de 2019;44(1):71-85.
172. Miguel PM, Pereira LO, Silveira PP, Meaney MJ. Early environmental influences on the development of children's brain structure and function. *Dev Med Child Neurol*. octubre de 2019;61(10):1127-33.
173. Robbins LS, Blanchard CT, Sinkey RG, Harris SL, Tita AT, Harper LM. Prenatal Tobacco Exposure and Childhood Neurodevelopment among Infants Born Prematurely. *Am J Perinatol*. febrero de 2021;38(3):218-23.
174. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc*. enero de 2017;35(1):5-26.
175. Arner P. Fat Tissue Growth and Development in Humans. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2018;89:37-45.

176. Obesity and overweight [Internet]. [citado 19 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
177. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. Obesity and type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* diciembre de 2003;32(4):805-22, viii.
178. Spain [Internet]. World Obesity Federation Global Obesity Observatory. [citado 19 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://data.worldobesity.org/country/spain-199/>
179. Assunção SNF de, Boa Sorte NCA, Alves C de AD, Mendes PSA, Alves CRB, Silva LR. Glucose alteration and insulin resistance in asymptomatic obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* junio de 2018;94(3):268-72.
180. Chen W, Balland E, Cowley MA. Hypothalamic Insulin Resistance in Obesity: Effects on Glucose Homeostasis. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2017 [citado 18 de mayo de 2020];104(4):364-81. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/455865>
181. Noordam R, Hurman NC, Wijsman CA, Akintola AA, Jansen SWM, Stassen S, et al. High Adiposity Is Associated With Higher Nocturnal and Diurnal Glycaemia, but Not With Glycemic Variability in Older Individuals Without Diabetes. *Front Endocrinol* [Internet]. 14 de mayo de 2018 [citado 18 de mayo de 2020];9:238. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2018.00238/full>
182. Willatts P. Effects of Nutrition on the Development of Higher-Order Cognition. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2018;89:175-84.
183. Azaryah H, Verdejo-Román J, Martín-Pérez C, García-Santos JA, Martínez-Zaldívar C, Torres-Espínola FJ, et al. Effects of Maternal Fish Oil and/or 5-Methyl-Tetrahydrofolate Supplementation during Pregnancy on Offspring Brain Resting-State at 10 Years Old: A Follow-Up Study from the NUHEAL Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 4 de septiembre de 2020;12(9):E2701.

184. Cerdó T, Diéguez E, Campoy C. Infant growth, neurodevelopment and gut microbiota during infancy: which nutrients are crucial? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. noviembre de 2019;22(6):434-41.
185. Singhal A, Kennedy K, Lanigan J, Clough H, Jenkins W, Elias-Jones A, et al. Dietary nucleotides and early growth in formula-fed infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. octubre de 2010;126(4):e946-953.
186. Wang B. Sialic acid is an essential nutrient for brain development and cognition. *Annu Rev Nutr*. 2009;29:177-222.
187. Shapiro ALB, Johnson SL, Sutton B, Legget KT, Dabelea D, Tregellas JR. Eating in the absence of hunger in young children is related to brain reward network hyperactivity and reduced functional connectivity in executive control networks. *Pediatr Obes*. junio de 2019;14(6):e12502.
188. Wright H, Li X, Fallon NB, Crookall R, Giesbrecht T, Thomas A, et al. Differential effects of hunger and satiety on insular cortex and hypothalamic functional connectivity. *Eur J Neurosci*. mayo de 2016;43(9):1181-9.
189. Reyes M, Hoyos V, Martínez SM, Lozoff B, Castillo M, Burrows R, et al. Satiety responsiveness and eating behavior among Chilean adolescents and the role of breastfeeding. *Int J Obes* 2005. abril de 2014;38(4):552-7.
190. Xu H, Verre MC. Type 2 Diabetes Mellitus in Children. *Am Fam Physician*. 1 de noviembre de 2018;98(9):590-4.
191. Ravichandran S, Bhatt RR, Pandit B, Osadchiy V, Alaverdyan A, Vora P, et al. Alterations in reward network functional connectivity are associated with increased food addiction in obese individuals. *Sci Rep [Internet]*. 9 de febrero de 2021 [citado 7 de marzo de 2022];11(1):3386. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-83116-0>
192. García-García I, Jurado MÁ, Garolera M, Segura B, Sala-Llloch R, Marqués-Iturria I, et al. Alterations of the salience network in obesity: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp*. noviembre de 2013;34(11):2786-97.

193. Kullmann S, Pape AA, Heni M, Ketterer C, Schick F, Häring HU, et al. Functional Network Connectivity Underlying Food Processing: Disturbed Salience and Visual Processing in Overweight and Obese Adults. *Cereb Cortex* [Internet]. 1 de mayo de 2013 [citado 7 de marzo de 2022];23(5):1247-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs124>
194. Wijngaarden MA, Veer IM, Rombouts SARB, van Buchem MA, Willems van Dijk K, Pijl H, et al. Obesity is marked by distinct functional connectivity in brain networks involved in food reward and salience. *Behav Brain Res* [Internet]. 1 de julio de 2015 [citado 7 de marzo de 2022];287:127-34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432815001606>
195. Bode L. Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond. *Nutr Rev*. noviembre de 2009;67 Suppl 2:S183-191.
196. Shen Q, Tuohy KM, Gibson GR, Ward RE. In vitro measurement of the impact of human milk oligosaccharides on the faecal microbiota of weaned formula-fed infants compared to a mixture of prebiotic fructooligosaccharides and galactooligosaccharides. *Lett Appl Microbiol*. abril de 2011;52(4):337-43.
197. Schwab C, Gänzle M. Lactic acid bacteria fermentation of human milk oligosaccharide components, human milk oligosaccharides and galactooligosaccharides. *FEMS Microbiol Lett*. febrero de 2011;315(2):141-8.
198. Wiciński M, Sawicka E, Gębalski J, Kubiak K, Malinowski B. Human Milk Oligosaccharides: Health Benefits, Potential Applications in Infant Formulas, and Pharmacology. *Nutrients*. 20 de enero de 2020;12(1):E266.
199. Chen R, Li DP, Turel O, Sørensen TA, Bechara A, Li Y, et al. Decision Making Deficits in Relation to Food Cues Influence Obesity: A Triadic Neural Model of Problematic Eating. *Front Psychiatry*. 2018;9:264.
200. Berger PK, Plows JF, Demerath EW, Fields DA. Carbohydrate composition in breast milk and its effect on infant health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. julio de 2020;23(4):277-81.

201. Dipasquale V, Romano C. Complementary feeding: new styles versus old myths. *Minerva Med.* abril de 2020;111(2):141-52.
202. Ramiro-Cortijo D, Singh P, Liu Y, Medina-Morales E, Yakah W, Freedman SD, et al. Breast Milk Lipids and Fatty Acids in Regulating Neonatal Intestinal Development and Protecting against Intestinal Injury. *Nutrients.* 19 de febrero de 2020;12(2):E534.
203. Mamounis KJ, Yasrebi A, Roepke TA. Linoleic acid causes greater weight gain than saturated fat without hypothalamic inflammation in the male mouse. *J Nutr Biochem.* febrero de 2017;40:122-31.
204. Tu TH, Kim H, Yang S, Kim JK, Kim JG. Linoleic acid rescues microglia inflammation triggered by saturated fatty acid. *Biochem Biophys Res Commun.* 21 de mayo de 2019;513(1):201-6.
205. Binns C, Lee M, Low WY. The Long-Term Public Health Benefits of Breastfeeding. *Asia Pac J Public Health.* enero de 2016;28(1):7-14.
206. Shoji H, Shimizu T. Effect of human breast milk on biological metabolism in infants. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* enero de 2019;61(1):6-15.
207. Freckmann G, Pleus S, Grady M, Setford S, Levy B. Measures of Accuracy for Continuous Glucose Monitoring and Blood Glucose Monitoring Devices. *J Diabetes Sci Technol.* mayo de 2019;13(3):575-83.
208. Duncan AF, Matthews MA. Neurodevelopmental Outcomes in Early Childhood. *Clin Perinatol.* septiembre de 2018;45(3):377-92.
209. Jednoróg K, Altarelli I, Monzalvo K, Fluss J, Dubois J, Billard C, et al. The influence of socioeconomic status on children's brain structure. *PLoS One.* 2012;7(8):e42486.
210. Johnson SB, Riis JL, Noble KG. State of the Art Review: Poverty and the Developing Brain. *Pediatrics.* abril de 2016;137(4):e20153075.

211. McDermott CL, Seidlitz J, Nadig A, Liu S, Clasen LS, Blumenthal JD, et al. Longitudinally Mapping Childhood Socioeconomic Status Associations with Cortical and Subcortical Morphology. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 20 de febrero de 2019;39(8):1365-73.
212. Biessels GJ, Reijmer YD. Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes: what can we learn from MRI? *Diabetes*. julio de 2014;63(7):2244-52.
213. Geijselaers SLC, Sep SJS, Stehouwer CDA, Biessels GJ. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. enero de 2015;3(1):75-89.
214. van Bussel FCG, Backes WH, Hofman PAM, van Oostenbrugge RJ, van Boxtel MPJ, Verhey FRJ, et al. Cerebral Pathology and Cognition in Diabetes: The Merits of Multiparametric Neuroimaging. *Front Neurosci*. 2017;11:188.
215. Cheshmeh S, Nachvak SM, Hojati N, Elahi N, Heidarzadeh-Esfahani N, Saber A. The effects of breastfeeding and formula feeding on the metabolic factors and the expression level of obesity and diabetes-predisposing genes in healthy infants. *Physiol Rep*. octubre de 2022;10(19):e15469.
216. Wong WW, Hachey DL, Insull W, Opekun AR, Klein PD. Effect of dietary cholesterol on cholesterol synthesis in breast-fed and formula-fed infants. *J Lipid Res*. agosto de 1993;34(8):1403-11.
217. Zubin Maslov P, Hill JA, Lüscher TF, Narula J. High-sugar feeding and increasing cholesterol levels in infants. *Eur Heart J*. 21 de marzo de 2021;42(12):1132-5.
218. Sepúlveda-Valbuena N, Nieto-Ruiz A, Diéguez E, Herrmann F, Escudero-Marín M, De-Castellar R, et al. Growth patterns and breast milk/infant formula energetic efficiency in healthy infants up to 18 months of life: the COGNIS study. *Br J Nutr*. 28 de diciembre de 2021;126(12):1809-22.

219. Ghane N, Broadney MM, Davis EK, Trenchel RW, Collins SM, Brady SM, et al. Estimating plasma glucose with the FreeStyle Libre Pro continuous glucose monitor during oral glucose tolerance tests in youth without diabetes. *Pediatr Diabetes* [Internet]. diciembre de 2019 [citado 18 de mayo de 2020];20(8):1072-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pedi.12910>
220. Flokas ME, Zeymo A, Mete M, Anhalt H, Rother KI, Gourgari E. Overweight and obese children with optimal control in the T1D Exchange Registry: How are they different from lean children with optimal control? *J Diabetes Complications* [Internet]. abril de 2020 [citado 18 de mayo de 2020];34(4):107513. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1056872719311663>
221. Lipsky LM, Gee B, Liu A, Nansel TR. Glycemic control and variability in association with body mass index and body composition over 18months in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. octubre de 2016 [citado 18 de mayo de 2020];120:97-103. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822716303060>
222. DuBose SN, Li Z, Sherr JL, Beck RW, Tamborlane WV, Shah VN. Effect of Exercise and Meals on Continuous Glucose Monitor Data in Healthy Individuals Without Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. mayo de 2021;15(3):593-9.
223. Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:277-304.
224. Stephenson EJ, Smiles W, Hawley JA. The Relationship between Exercise, Nutrition and Type 2 Diabetes. En: Goedecke JH, Ojuka EO, editores. *Medicine and Sport Science* [Internet]. Basel: S. KARGER AG; 2014 [citado 18 de mayo de 2020]. p. 1-10. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/357331>
225. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annu Rev Food Sci Technol*. 25 de marzo de 2018;9:345-81.

226. Bröer S. Amino acid transporters as modulators of glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab TEM*. febrero de 2022;33(2):120-35.
227. Albracht-Schulte K, Kalupahana NS, Ramalingam L, Wang S, Rahman SM, Robert-McComb J, et al. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. *J Nutr Biochem*. agosto de 2018;58:1-16.
228. Harrison S, Couture P, Lamarche B. Diet Quality, Saturated Fat and Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 22 de octubre de 2020;12(11):E3232.
229. Edge J, Acerini C, Campbell F, Hamilton-Shield J, Moudiotis C, Rahman S, et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch Dis Child [Internet]*. junio de 2017 [citado 18 de mayo de 2020];102(6):543-9. Disponible en: <http://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2016-311530>
230. Sundberg F, Forsander G. Continuous Glucose Monitoring in Healthy Children Aged 2–8 Years. *Diabetes Technol Ther [Internet]*. febrero de 2018 [citado 18 de mayo de 2020];20(2):113-6. Disponible en: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2017.0270>
231. DuBose SN, Kanapka LG, Bradfield B, Sooy M, Beck RW, Steck AK. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy, Nondiabetic Young Children. *J Endocr Soc*. 1 de junio de 2022;6(6):bvac060.

ANEXOS

ANEXOS

- PUBLICACIONES ASOCIADAS A LA TESIS DOCTORAL

Diéguez, E.; Nieto-Ruíz, A.; Martín-Pérez, C.; Sepúlveda-Valbuena, N.; Herrmann, F.; Jiménez, J.; De-Castellar, R.; Catena, A.; García-Santos, J.A.; G.Bermúdez, M.; Campoy, C. Association study between hypothalamic functional connectivity, early nutrition, and glucose levels in healthy children aged 6 years: The COGNIS study follow-up. *Front Nutr.* 2022 Oct 12;9:935740. doi: 10.3389/fnut.2022.935740.

Índices de Calidad (JCR index) revista *Frontiers in Nutrition* (2021): Factor de impacto: 6.590; Citas totales: 6,265; Q1. Categoría: Nutrición y Dietética. Posición: 16 de 90.

Diéguez, E.; Nieto-Ruíz, A.; Sepúlveda-Valbuena, N.; Herrmann, F.; Ahmad, A.; De-Castellar, R.; Jiménez, J.; Azaryah, H.; García-Santos, J.A.; García-Bermúdez, M.; Campoy, C. Long-term effects and potential impact of early nutrition with breast milk or infant formula on glucose homeostasis control in healthy children at 6 years old: A follow-up from the COGNIS study. *Nutrients.* 2023 Feb 7;15(4),852. doi: 10.3390/nu15040852.

Índices de Calidad (JCR index) revista *Nutrients* (2021): Factor de impacto: 6.706; Citas totales: 94,032; Q1. Categoría: Nutrición y Dietética. Posición: 15 de 90.

- **OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS CON EL TEMA DE LA TESIS DOCTORAL**

Diéguez Castillo, E.; Nieto-Ruíz, A.; Escudero-Marín, M.; Campoy, C. Chapter 8: Influence of Glycaemic Control on Cognitive Function in Diabetic Children and Adolescents. Capítulo de libro: Diabetes Food Plan. IntechOpen, Jul 2018. Editorial: IntechOpen. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.75562>.

Salas Lorenzo, I.; Chisaguano Tonato, A.; de la Garza Puentes, A.; Nieto, A.; Herrmann, F.; **Diéguez, E.**; *et al.* The Effect of an Infant Formula Supplemented with AA and DHA on Fatty Acid Levels of Infants with Different FADS Genotypes: The COGNIS Study. *Nutrients* 2019;11:602. doi:10.3390/nu11030602.

Nieto-Ruiz, A.; García-Santos, J.A.; Bermúdez, M.G.; Herrmann, F.; **Diéguez, E.**; Sepúlveda-Valbuena, N.; *et al.* Cortical Visual Evoked Potentials and Growth in Infants Fed with Bioactive Compounds-Enriched Infant Formula: Results from COGNIS Randomized Clinical Trial. *Nutrients* 2019, 11, 2456. doi: 10.3390/nu11102456.

Nieto-Ruiz, A.; **Diéguez, E.**; Sepúlveda-Valbuena, N.; Herrmann, F.; Cerdó, T.; López-Torrecillas, F.; *et al.* The effects of an infant formula enriched with milk fat globule membrane, long-chain polyunsaturated fatty acids and synbiotics on child behavior up to 2.5 years old: The COGNIS Study. *Nutrients*. 2020;12(12):3825. doi: 10.3390/nu12123825.

Nieto-Ruiz, A.; **Diéguez, E.**; Sepúlveda-Valbuena, N.; Catena, E.; Jiménez, J.; Rodríguez-Palmero, M.; *et al.* Influence of a functional nutrients-enriched infant formula on language development in healthy children at four years old. *Nutrients*. 2020;12(2):535. doi: 10.3390/nu12020535.

Sepúlveda-Valbuena, N.; Nieto-Ruiz, A.; **Diéguez, E.**; Herrmann, F.; Escudero-Marín, M.; De-Castellar, R.; et al. Growth patterns and breast milk/infant formula energetic efficiency in healthy infants up to 18 months of life: The COGNIS study. *Br J Nutr.* 2021;126(12):1809-1822. doi: 10.1017/S000711452100057X.

Herrmann, F.; Nieto-Ruiz, A.; Sepúlveda-Valbuena, N.; Miranda, M.T.; **Diéguez, E.**; Jiménez, J.; et al. Infant formula enriched with milk fat globule membrane, long-chain polyunsaturated fatty acids, synbiotics, gangliosides, nucleotides and sialic acid reduces infections during the first 18 months of life: The COGNIS study. *Journal of Functional Foods.* 2021;83:104529.

<https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104529>

Nieto-Ruiz, A.; García-Santos, J.A.; Verdejo-Román, J.; **Diéguez, E.**; Sepúlveda-Valbuena, N.; Herrmann, F.; et al. Infant formula supplemented with milk fat globule membrane, long-chain polyunsaturated fatty acids, and synbiotics is associated with neurocognitive function and brain structure of healthy children aged 6 years: The COGNIS Study. *Front Nutr.* 2022;9:820224. doi: 10.3389/fnut.2022.820224.

Cerdó T, Ruíz A, Acuña I, Nieto-Ruiz A, **Diéguez E**, Sepúlveda-Valbuena N, Escudero-Marín M, García-Santos JA, García-Ricobaraza M, Herrmann F, Moreno-Muñoz JA, De Castellar R, Jiménez J, Suárez A, Campoy C. A synbiotics, long chain polyunsaturated fatty acids, and milk fat globule membranes supplemented formula modulates microbiota maturation and neurodevelopment. *Clin Nutr.* 2022 Aug;41(8):1697-1711. doi: 10.1016/j.clnu.2022.05.013.

- **COMUNICACIONES EN CONGRESOS INTERNACIONALES**

Título: Infant formula enriched with milk fat globule membrane, LC-PUFAs and synbiotics influences hypothalamic networks and glucose homeostasis in healthy children at 6 years old: The COGNIS study.

Congreso: 54th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 22-25 de Junio de 2022

Lugar: Copenhague, Dinamarca

Autores: Diéguez E, Nieto-Ruiz A, Verdejo-Román J, Martín-Pérez C, Sepúlveda-Valbuena N, De-Castellar R, Jiménez J, García-Santos JA, G. Bermúdez M, Catena A, Campoy C.

Título: MFGM, long-chain polyunsaturated fatty acids and synbiotics effects on brain structure and neurocognitive function in healthy children at 6 years old: Results from the COGNIS study.

Congreso: 6th World Congress of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

Tipo de participación: Comunicación Oral

Fecha: 2-5 de Junio de 2021

Lugar: Conferencia virtual

Autores: Nieto-Ruiz A, Verdejo-Román J, Diéguez E, Sepúlveda-Valbuena N, De-Castellar R, Jiménez J, García-Bermúdez M, García-Santos JA, Catena A, Campoy C.

Título: A new infant formula supplemented with milk fat globule membranes (MFGM) and synbiotics modulates gut microbiota, immune system and reduces infection symptoms in infants.

Congreso: 6th World Congress of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

Tipo de participación: Comunicación Oral

Fecha: 2-5 de Junio de 2021

Lugar: Conferencia virtual

Autores: Cerdó T, Nieto-Ruiz A, Herrmann F, **Diéguez E**, Ruíz A, De-Castellar R, Jiménez J, Azaryah H, Suárez A, Campoy C.

Título: Catch-up-growth from birth to 6-months of life and relationship with BMI and metabolic risk in healthy children at 4 years old.

Congreso: 7th International Conferences on Nutrition & Growth

Tipo de participación: Comunicación Oral

Fecha: 27-29 de Agosto de 2020

Lugar: Conferencia virtual

Autores: Sepúlveda-Valbuena N, Nieto-Ruiz A, **Diéguez E**, Herrmann F, García-Santos JA, Bermúdez MG, Miranda MT, Rodríguez-Palmero M, De-Castellar R, Campoy C.

Título: Cortical visual evoked potentials and growth in infants fed with bioactive compounds-enriched infant formula: results from the COGNIS randomized clinical trial.

Congreso: 7th International Conferences on Nutrition & Growth

Tipo de participación: Comunicación Oral

Fecha: 27-29 de Agosto de 2020

Lugar: Conferencia virtual

Autores: Nieto-Ruiz A, García-Santos JA, Bermúdez MG, Herrmann F, **Diéguez E**, Sepúlveda-Valbuena N, García S, Miranda MT, De-Castellar R, Rodríguez-Palmero M, Catena A, Campoy C.

Título: Long-term influence of a milk fat globule membrane (MFGM)-enriched formula on brain structure in healthy children at 6 years old.

Congreso: 52nd Annual Meeting of the European Society for Paediatrics Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 5-8 de Junio de 2019

Lugar: Glasgow, Escocia

Autores: Nieto-Ruiz A, Verdejo-Román J, **Diéguez E**, Sepúlveda-Valbuena N, Tort G, De-Castellar R, Campoy C.

Título: Effect of early nutrition and body composition on glucose homeostasis in healthy children at 6 years old.

Congreso: IV World Congress of Public Health Nutrition. XII Congreso Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). NUTRIMAD 2018. Nutrición Comunitaria en el Siglo XXI

Tipo de participación: Comunicación Oral

Fecha: 24-27 de Octubre de 2018

Lugar: Madrid, España

Autores: **Diéguez E**, Nieto-Ruiz A, Sepúlveda-Valbuena N, Cano FJ, De-Castellar R, Campoy C.

Título: Association between weight-growth velocity and neurodevelopment during the first months of life in healthy infants.

Congreso: IV World Congress of Public Health Nutrition. XII Congreso Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). NUTRIMAD 2018. Nutrición Comunitaria en el Siglo XXI

Tipo de participación: Póster

Fecha: 24-27 de Octubre de 2018

Lugar: Madrid, España

Autores: Sepúlveda-Valbuena N, Nieto-Ruiz A, **Diéguez E**, Herrmann F, Rodríguez-Palmero M, Tort G, Campoy C.

Título: Long-term influence of a milk fat globule membrane (MFGM)-enriched formula on language development in healthy children at 4 years old.

Congreso: 51st Annual Meeting of the European Society for Paediatrics Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 9-12 de Mayo de 2018

Lugar: Ginebra, Suiza

Autores: Nieto-Ruiz A, Arias M, **Diéguez E**, Herrmann F, Miranda MT, De-Castellar R, Campoy C.

Título: Milk fat globule membrane and synbiotics modulate gut microbiota and reduce illness symptoms in infants.

Congreso: Gut Microbiota for Health World Summit 2018

Tipo de participación: Póster

Fecha: 10-11 de Marzo de 2018

Lugar: Roma, Italia

Autores: Cerdó T, Ruíz A, Nieto-Ruiz A, Arias M, **Diéguez E**, Herrmann F, Miranda MT, Rodríguez-Palmero M, Jiménez J, Suárez A, Campoy C.

Título: Effects of a new infant formula on the prevention of infections and establishment of the gut microbiota in infants.

Congreso: IX Congreso Iberoamericano de Ingeniería de Alimentos (CIBIA 2017)

Tipo de participación: Comunicación Oral

Fecha: 22-25 de Octubre de 2017

Lugar: Valparaíso, Chile

Autores: Cerdó T, Ruíz A, Nieto-Ruiz A, Arias M, **Diéguez E**, Herrmann F, Miranda MT, Rodríguez-Palmero M, Jiménez J, Suárez A, Campoy C.

Título: Influence of nutritional intervention in early life on behaviour in healthy children at 2.5 years.

Congreso: 10th World Congress on Development Origins of Health and Disease (DOHaD 2017)

Tipo de participación: Comunicación Oral

Fecha: 15-18 de Octubre de 2017

Lugar: Róterdam, Holanda

Autores: Nieto-Ruiz A, Arias M, **Diéguez E**, Herrmann F, Miranda MT, Rodríguez-Palmero M, Jiménez J, Campoy C.

Publicado en: Journal of Developmental Origins of Health and Disease, 8(S1), p. S304-S305. Cambridge University Press, 12/10/2017 doi:10.1017/S2040174417000848

- **COMUNICACIONES EN CONGRESOS NACIONALES**

Título: Timing of complementary feeding introduction and quality index of dietary intake in healthy infants up to 18 months of life: The COGNIS study.

Congreso: XXXI Congreso de la Sociedad Española de Nutrición (SEÑ). IX Reunión de Jóvenes Investigadores

Tipo de participación: Comunicación Oral

Fecha: 14-17 de Septiembre de 2022

Lugar: Cartagena (Murcia), España

Autores: Sepúlveda-Valbuena N, Nieto-Ruiz A, Herrmann F, **Diéguez E**, Jiménez J, De-Castellar R, Campoy C.

Título: Early nutrition and brain function: EEG/ERP study in COGNIS children aged 2.5 years.

Congreso: XXXI Congreso de la Sociedad Española de Nutrición (SEÑ)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 15-17 de Septiembre de 2022

Lugar: Cartagena (Murcia), España

Autores: Nieto-Ruiz A, Sepúlveda-Valbuena N, Herrmann F, **Diéguez E**, Jiménez J, De-Castellar R, Catena A, Campoy C.

Título: Early nutrition, hypothalamic networks functioning, and mean glucose levels in healthy children at 6 years old: The COGNIS study.

Congreso: V Jornadas de Investigación CIMCYC (Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 19-20 de Mayo de 2022

Lugar: Granada, España

Autores: Diéguez E, Nieto-Ruiz A, Martín C, Sepúlveda-Valbuena N, Herrmann F, Jiménez J, De-Castellar R, Catena A, García-Santos JA, G. Bermúdez M, Campoy C.

Título: Effect of early nutrition and body composition on glucose homeostasis in healthy children at 6 years old.

Congreso: I Jornada Unidad Científica de Excelencia “Salud, Cerebro y Comportamiento (SC2)”

Tipo de participación: Comunicación Oral

Fecha: 27 de Marzo de 2019

Lugar: Granada, España

Autores: Diéguez E, Nieto-Ruiz A, Sepúlveda-Valbuena N, Herrmann F, De-Castellar R, Rodríguez-Palmero M, Campoy C.

Título: Association between early nutrition and sex with metabolic risk in healthy children at 4 years old.

Congreso: XVII Congreso de la Sociedad Española de Nutrición (SEÑ)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 27-29 de Junio de 2018

Lugar: Barcelona, España

Autores: Nieto-Ruiz A, Sepúlveda-Valbuena N, Diéguez E, Herrmann F, Miranda MT, De-Castellar R, Campoy C.

