



**NUTRICIÓN TEMPRANA: EFECTO DE LA INGESTA DE PROTEÍNA  
DURANTE LOS PRIMEROS MESES DE VIDA SOBRE EL TAMAÑO Y  
FUNCIÓN RENALES**  
**Verónica Luque Moreno**

**ISBN: 978-84-693-4055-4**  
**Dipòsit Legal: T.992-2010**

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**NUTRICIÓN TEMPRANA:  
EFECTO DE LA INGESTA DE PROTEÍNA  
DURANTE LOS PRIMEROS MESES DE VIDA  
SOBRE EL TAMAÑO Y FUNCIÓN RENALES**

**TESIS DOCTORAL**



**VERÓNICA LUQUE MORENO**  
Universitat Rovira i Virgili

NUTRICIÓN TEMPRANA: EFECTO DE LA INGESTA DE PROTEÍNA DURANTE LOS PRIMEROS MESES DE VIDA SOBRE EL TAMAÑO  
Y FUNCIÓN RENALES.

Verònica Luque Moreno

ISBN:978-84-693-4055-4/DL:T.992-2010

Verónica Luque Moreno

**NUTRICIÓN TEMPRANA: EFECTO DE LA INGESTA DE  
PROTEÍNA DURANTE LOS PRIMEROS MESES DE VIDA  
SOBRE EL TAMAÑO Y FUNCIÓN RENALES**

TESIS DOCTORAL

Dirigida por el Dr. Joaquín Escribano Subías

Co-dirigida por el Dr. Ricardo Closa Monasterolo

Departament de Medicina i Cirurgia

Unitat de **R**ecerca en **P**ediatría, **N**utrició i **D**esenvolupament  
Humà.



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus 2010

NUTRICIÓN TEMPRANA: EFECTO DE LA INGESTA DE PROTEÍNA DURANTE LOS PRIMEROS MESES DE VIDA SOBRE EL TAMAÑO Y FUNCIÓN RENALES.

Verònica Luque Moreno

ISBN:978-84-693-4055-4/DL:T.992-2010



**Departament de Medicina i Cirurgia**

C/ Sant Llorenç, 21

43201 Reus

Joaquín Escribano Subías, profesor titular del Departament de Medicina i Cirurgia de la Universitat Rovira i Virgili,

CERTIFICO:

Que este trabajo titulado “Nutrición temprana: efecto de la ingesta de proteína durante los primeros meses de vida sobre el tamaño y función renales”, que presenta Verónica Luque Moreno para la obtención del título de Doctora, ha sido llevado a cabo bajo mi dirección y co-dirección de Ricardo Closa Monasterolo en el Departamento de Medicina y Cirugía de esta universidad.

Reus, 4 de febrero de 2010.

Joaquín Escribano Subías

NUTRICIÓN TEMPRANA: EFECTO DE LA INGESTA DE PROTEÍNA DURANTE LOS PRIMEROS MESES DE VIDA SOBRE EL TAMAÑO Y FUNCIÓN RENALES.

Verònica Luque Moreno

ISBN:978-84-693-4055-4/DL:T.992-2010

## Agradecimientos

---

Este trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda y participación de muchísimas personas a las que deseo dar las gracias.

Gracias a mis directores de tesis y supervisores, Ricardo Closa y Joaquín Escribano. Gracias por vuestra ayuda y apoyo, a nivel profesional y personal. Gracias por darme la oportunidad de formar parte del grupo. Gracias por demostrar esa confianza en mí, que me impulsa a trabajar más duro. Pero sobretodo gracias por hacer de la Unidad un lugar de trabajo agradable y fascinante donde puedo asegurar que todo el equipo trabaja con ilusión.

Gracias a mis compañeras de equipo:

Gracias a las que escogieron otro camino: Georgina, Chesca y Dolors. M'agradaria que fóssiu aquí.

Y gracias, a las que están aquí y ahora:

Gràcies Marta, entre moltíssimes altres coses, per tota la feina que has fet per a que jo pogués treballar en la tesi; espero tenir ben aviat la oportunitat de correspondre't. Gràcies Natàlia per ser com ets, sempre disposada a col·laborar en tot, fàcil, senzilla. Gràcies

per tot el que m'ensenyes. Gràcies Mariona i Carme, per fer que l'estudi Bambinol, tot i suposar tanta feina i dificultats, vagi sobre rodes. Sou dues màquines. Gràcies Montse per tot el que ajudes a tots. Tant de bo et quedis amb nosaltres molt i molt temps. Gràcies a tots i totes per il·lusionar-me dia a dia per la feina, amb aquest sentiment de treball en equip que em genereu.

Gracias a nuestros compañeros del proyecto Europeo EU CHOP, cuyo trabajo ha sido tan importante para el éxito del mismo, y en consecuencia para la realización de esta tesis: Thanks a million to Darek, Piotr, Sabine, Michaela, Jeannette, Françoise, Annick, Clotilde, Pascale, Elena, Carlo, Silvia, Elvira, Fiammetta. Special thanks to Hans and Sonia for hosting me in Munich. Thanks Veit for your hard work on statistical analyses and your patience. Thanks Berthold for your confidence on me. Vielen Dank an alle!

Gracias a las familias que participan el estudio desde hace 7 años, incansables, generosas, solidarias. Gracias.

Gracias a los compañeros de los Hospitales Joan 23 y Sant Joan, que nos hacen el trabajo más fácil, pues sin su ayuda no

podríamos llevar a cabo nuestros proyectos: a los radiólogos que hicieron las ecografías renales, a los responsables de los Biobancs, a todos/as los/las enfermeras, pediatras y auxiliares de las unidades de recién nacidos y pediatría de los 2 hospitales.

Gracias a Joan Fernández-Ballart por su orientación en la realización e interpretación del análisis estadístico. Gràcies Joan pels teus cursets de SPSS i ser el veí savi i accessible a qui tots podem recórrer de tant en tant.

Gracias al Dr. Carles Martí Henneberg, por darme mi primera oportunidad y lección en el campo de la investigación y sobretodo por participar en los inicios del proyecto europeo Childhood Obesity Project, en el que aún hoy trabajamos.

Gracias a mi familia por hacer mejor que nadie eso que hacen las familias: apoyar siempre.

Gràcies Òscar per aquesta altra forma de viure que m'has ensenyat i per totes les coses que faig gràcies a tu.

Gràcies sobretot a tots per empènyer-me endavant quan vaig haver de prendre la decisió de deixar tot el que havia començat per la

recerca, tot i no ser la opció professional estable i segura que potser haguéssiu escollit per a mi. Recordo les converses en què us vareu il·lusionar amb mi i em vareu recolzar: amb tu Òscar, amb la Marisol, el Manel y el Manelet, amb el Jordi i amb els meus pares. Gracias mamá y papá. Mil gracias por todo papá.

## ÍNDICE

---

	Pág.
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	15
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	17
<b>ÍNDICE DE ABREVIACIONES</b>	19
<b>RESUMEN</b>	21
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	23
1.1 Introducción general	25
1.2 Programación metabólica	27
1.3 La programación prenatal del riñón	33
1.4 Programación y maduración renal posnatal	37
1.5 Relación de la ingesta proteica con el tamaño y la función renales	42
1.6 La ingesta proteica y los niveles séricos de IGF-1: relación con el tamaño y la función renales	44
1.6.1 Introducción al IGF-1	44
1.6.2 El IGF-1 y el sistema renal	48
<b>2. HIPÓTESIS</b>	51
<b>3. OBJETIVOS</b>	55
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	59
4.1 Diseño	61
4.2 Intervención nutricional, fórmulas de estudio	63
4.3 Muestra de estudio	65
4.4 Principales medidas	65

4.4.1 Antropometría	65
4.4.2 Pruebas de laboratorio	68
4.4.3 Ecografía Renal	70
4.4.4 Valoración de la ingesta dietética	73
4.5 Estadística	75
4.6 Aspectos éticos	79
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>81</b>
5.1 Características de la muestra de estudio	83
5.2 Ingesta proteica y calórica durante los 6 primeros meses de vida en función del tipo de alimentación	89
5.3 Efecto de la ingesta proteica sobre el crecimiento corporal	91
5.4 Volumen renal en función del tipo de alimentación	96
5.5 Sustancias nitrogenadas y parámetros de función renal según el tipo de alimentación	100
5.6 Relación entre los parámetros antropométricos y nutricionales con el volumen renal	102
5.7 Relación de los metabolitos nitrogenados y los parámetros de función renal con la ingesta proteica	103
5.8 Efecto de la ingesta nutricional sobre el volumen renal	106
5.9 Efecto de la ingesta proteica sobre los diferentes parámetros del eje IGF-1	110
5.10 Relación del IGF-1 con el crecimiento corporal	111
5.11 Relación del tamaño y la función renales con los parámetros del eje IGF-1	112
5.12 Efecto de la ingesta proteica mediado por el IGF-1 sobre el volumen renal	113

<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>115</b>
6.1 Justificación de la metodología utilizada	117
6.2 Ingesta proteica y calórica durante los 6 primeros meses	120
6.3 Efecto de la ingesta proteica en el crecimiento corporal	122
6.4 Efecto de la ingesta proteica sobre el tamaño renal	126
6.5 Diferencias en el tamaño renal en función del género	129
6.6 Diferencias en la respuesta a la ingesta proteica en función del género	131
6.7 Relación entre el tamaño corporal y el volumen renal	133
6.8 Relación de los parámetros nitrogenados y el funcionalismo renal con la ingesta proteica y el volumen renal	136
6.9 Relación entre la ingesta proteica y el IGF-1	139
6.10 Relación entre el IGF-1 y crecimiento corporal	143
6.11 Efecto del IGF-1 sobre el volumen y la función renales	147
6.12 Mecanismo de acción de la ingesta proteica sobre el volumen renal	151
6.13 ¿Puede existir una programación metabólica del sistema renal por la nutrición en la infancia?	153
6.14 Efectos a largo plazo	157
6.15 Reflexión final	161
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>163</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>167</b>



## ÍNDICE DE TABLAS

---

	<b>Pág.</b>
1. Composición en macronutrientes de las fórmulas de estudio, leche humana y fórmulas consumidas durante el estudio en los 5 países	64
2. Lista de variables	76
3. Características basales de la muestra, en función del tipo de fórmula infantil	84
4. Características basales de la muestra, para participantes alimentados con lactancia materna y lactancia artificial	85
5. Características antropométricas al nacimiento según el tipo de alimentación	86
6. Ingesta proteica y energética en los grupos alimentados con las fórmulas infantiles de estudio.	90
7. Estructura corporal a los 6 meses en función del tipo de alimentación	93
8. Tamaño renal absoluto y corregido en función del género y el tipo de alimentación	97
9. Efecto de la ingesta proteica sobre sustancias nitrogenadas derivadas del metabolismo	100
10. Efecto de la ingesta proteica sobre parámetros bioquímicos de función	101
11. Correlaciones univariantes del volumen renal total (cm <sup>3</sup> ) con la ingesta dietética y parámetros antropométricos	103
12. Relación de la ingesta proteica con metabolitos nitrogenados	104

13. Relación entre la ingesta proteica y parámetros de función renal	105
14. Relación entre los metabolitos nitrogenados y el volumen renal	105
15. Relación parámetros de función renal con el volumen renal	106
16. Efecto del tipo de alimentación y el filtrado glomerular sobre el volumen renal a los 6 meses	107
17. Efecto de la ingesta proteica y el filtrado glomerular sobre el volumen renal a los 6 meses	108
18. Valores de los diferentes parámetros del eje IGF-1 según el tipo de alimentación	111
19. Correlación de las medidas antropométricas con los niveles de IGF-1	112
20. Relación del IGF-1 y sus proteínas transportadoras con el volumen renal	113
21. Efecto de la ingesta proteica y el IGF-1 total sobre el volumen renal	114

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

	<b>Pág.</b>
1. Mecanismo de programación metabólica prenatal	29
2. Efecto de la restricción nutricional durante la gestación sobre la formación de nefronas	35
3. Mecanismo de acción del IGF-1.	45
4. Mecanismo de acción de la proteína dietética sobre el tamaño y la función renales	49
5. Procedimiento de medida de la longitud.	67
6. Detalle de las variables de medida del riñón	71
7. Asignación y seguimiento de la muestra del EU CHOP (0-6 meses)	87
8. a) Efecto de la carga proteica de la dieta sobre el peso (z-score) y la longitud (z-score) a los 6 meses.	94
b) Efecto de la carga proteica de la dieta sobre el IMC (z-score) y peso/longitud (z-score) a los 6 meses	95
9. Efecto del género sobre el volumen renal	99
10. Efecto de la ingesta proteica durante los primeros meses de vida sobre el volumen renal a los 6 meses	109



## ÍNDICE DE ABREVIACIONES

---

### *Estadísticas*

DS	Desviación estándar
IC	Intervalo de confianza
NS	No significativo

### *Tipo de alimentación*

AP	Fórmula con mayor contenido proteico
BP	Fórmula con menor contenido proteico
LM	Lactancia materna

### *Variables antropométricas*

IMC	Índice de masa corporal
SC	Superficie corporal

### *Parámetros bioquímicos*

AACR	Aminoácidos de cadena ramificada
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i> (factor de crecimiento análogo a la insulina)
IGFBP-2 y 3	<i>Insulin-like growth factor binding protein 2 y 3</i> (proteína ligadora del factor de crecimiento análogo a la insulina)
FGe	Filtrado glomerular estimado
GH	<i>Growth hormone</i> (Hormona de crecimiento)



## Resumen

---

**Título de la tesis:** Nutrición temprana: efecto de la ingesta de proteína durante los primeros meses de vida sobre el tamaño y función renales.

**Antecedentes:** aunque por estudios en animales se conoce que el incremento de la ingesta proteica favorece el crecimiento renal y que el Insulin-like Growth Factor (IGF-1) puede ser el mediador de este proceso, no existen ensayos clínicos controlados en humanos que aporten evidencia científica a estas teorías.

**Metodología:** ensayo clínico controlado en que se randomizó una muestra de recién nacidos de 4 países europeos a tomar una fórmula infantil con mayor o menor contenido proteico. Los 2 grupos de lactantes alimentados con fórmula fueron comparados con un tercer grupo alimentado con lactancia materna. Ochocientos cinco lactantes tomaron parte en el estudio nefrológico que consistía en una ecografía renal, una analítica sanguínea (en que se medían parámetros de funcionalismo renal e IGF-1) y un análisis de orina (en que también se valoraban parámetros de

funcionalismo renal). Durante los 6 primeros meses de vida se controló su ingesta dietética y crecimiento.

Las **conclusiones principales** que se han extraído son:

1. Un incremento en la ingesta proteica produce un incremento del tamaño renal en lactantes sanos.
2. La respuesta a la ingesta proteica es género-dependiente, mostrando un mayor efecto sobre el crecimiento renal en el sexo masculino.
3. La ingesta proteica estimula el eje IGF-1, aumentando los niveles del IGF-1 total y libre así como la IGFBP-3 y reduciendo los niveles de la IGFBP-2.
4. El IGF-1 es un mediador del crecimiento corporal y renal inducido por la proteína dietética.
5. La respuesta del crecimiento renal a la ingesta proteica podría explicarse por un doble mecanismo en lactantes sanos:
  - un mecanismo hiperplásico generado por la sobrecarga funcional de las sustancias nitrogenadas derivadas del metabolismo proteico y
  - un mecanismo hipertrófico mediado por el IGF-1, en acción directa sobre el riñón, que acompaña de forma directa el crecimiento corporal.



## 1. INTRODUCCIÓN



## 1. INTRODUCCIÓN

---

### 1.1 INTRODUCCIÓN GENERAL

La investigación en nutrición en las primeras fases de la vida ha cobrado creciente interés en los últimos años por su efecto sobre la salud a medio y largo plazo (1;2). Es sabido que determinadas exposiciones a factores nutricionales o metabólicos producidos durante períodos críticos o sensibles del desarrollo, pueden “programar” estructuras y funciones del organismo (3;4). La programación metabólica precoz por la nutrición ha sido relacionada con el desarrollo de múltiples trastornos de la salud como la hipertensión (5;6), la diabetes (7), la obesidad (8-11) y la disfunción renal, así como con el desarrollo cognitivo y neurológico (11).

El European Childhood Obesity Project (NCT00338689) es un ensayo clínico randomizado, en que se practicó una intervención nutricional mediante una fórmula infantil con mayor o menor contenido proteico a recién nacidos sanos durante el primer año de vida. El objetivo principal de este estudio es el análisis del riesgo de padecer obesidad en la infancia a través de la posible

programación metabólica producida por la ingesta proteica durante los primeros 12 meses de vida (12).

Esta tesis doctoral se centra en el estudio de la estructura y la función renales que se llevó a cabo a los 6 meses de vida en la muestra del European Childhood Obesity Project.

## 1.2 PROGRAMACIÓN METABÓLICA

Existen períodos tempranos del desarrollo, que se denominan “*ventanas críticas*” en que la dieta y otros factores ambientales inducen efectos a largo plazo en la fisiología, función, salud y riesgo de enfermedad. Estas ventanas se distribuyen a lo largo del desarrollo de una forma continua, desde la gestación (desde la implantación de la placenta y la diferenciación celular hasta el nacimiento), el período posnatal precoz o lactancia (0-12m de vida) y la primera infancia (1-5 años de vida) (13).

Los cambios estructurales o funcionales que se producen como consecuencia de un *estímulo* o “*agresión*” del ambiente en períodos sensibles del desarrollo o “*ventanas críticas*”, y que tendrán efecto a medio y largo plazo (14), se conocen como “*programación metabólica*”.

Estos estímulos y agresiones del ambiente comprenderían, por ejemplo, el consumo materno de fármacos, drogas, alcohol o tabaco durante la gestación, el estado nutricional materno durante

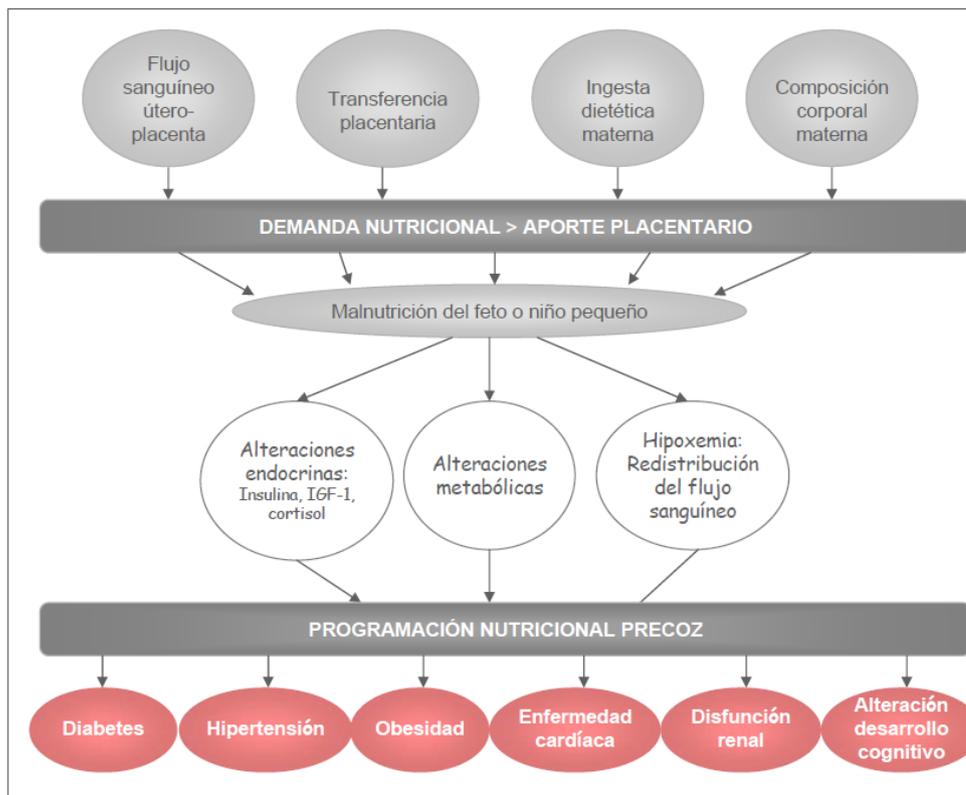
la gestación, la nutrición en las primeras etapas de la vida, etc. (3)  
(Figura 1).

La programación por nutrición puede generarse bien por un déficit nutricional que active o estimule determinadas vías metabólicas o por acción directa del nutriente a través de intermediarios del metabolismo sobre los tejidos (3).

Se proponen varios mecanismos por los cuales las intervenciones nutricionales precoces se expresan en la edad adulta. La genética juega un papel muy importante en la adaptación durante estas ventanas críticas, así como la regulación epigenética de la expresión de los genes. Los genes almacenarían la información sobre cómo el ambiente modifica su función, mientras que la epigenética sería la llave que modifica la expresión de estos genes (13). Así, tras un estímulo o agresión nutricional podría activarse la expresión de un gen, que en una fase crítica del desarrollo, tendría efectos a largo plazo sobre la salud del adulto (15;16). Por ejemplo, la malnutrición durante las fases de desarrollo embrionario, fetal o incluso posnatal temprano, pueden modificar irreversiblemente la metilación del ADN, modificando la expresión de genes sin que su secuencia se vea. Incluso un breve período de nutrición sub-óptima

puede alterar la expresión genética durante un largo período alterando la fisiología y metabolismo normales del organismo (16).

**Figura 1. Mecanismo de programación metabólica prenatal.**



**Figura 1.** Un ambiente adverso materno durante la gestación puede ocasionar respuestas adaptativas metabólicas y endocrinas que programen al lactante para padecer ciertas enfermedades o alteraciones en la infancia o en la edad adulta. (Figura adaptada de Barker (17)).

Este es el caso del ADN metiltransferasa 1, la enzima responsable de mantener los patrones de metilación del ADN en la fase embrionaria. Esta enzima usa como donador de grupos metilo el s-adenosilmetionina, que a su vez se encuentra influida directamente

por la dieta (18). Así, estudios en ratas alimentadas con una dieta pobre en proteínas muestran que la expresión del ADN metiltransferasa 1 puede verse disminuida durante el embarazo (19), y ratas con una dieta deficiente en colina muestran concentraciones disminuidas de metionina y s-adenosilmetionina (20).

Las primeras evidencias que apoyaron un rol del entorno fetal en la determinación del riesgo para padecer enfermedad en la edad adulta vinieron de la mano de estudios retrospectivos de cohortes inglesas. Barker y colaboradores publicaron unas series de estudios de una cohorte de hombres y mujeres que habían nacido en el área de Hertfordshire entre 1911 y 1933 (21-23). Los hallazgos iniciales mostraron que la prevalencia de enfermedad coronaria entre hombres y mujeres de 45 años caía del 15% al 4%, si pesaron al nacer 2500g o 3200g, respectivamente; asimismo, el riesgo de muerte coronaria se correlacionaba inversamente con su peso al nacimiento, teniendo el doble de riesgo aquellos cuyo peso al nacimiento era inferior a 2500g que los que pesaron más de 4300g. Además, observaron que el peso al nacimiento era

predictivo de hipertensión arterial así como de intolerancia a la glucosa. Estas observaciones se han repetido en cohortes más contemporáneas. Por ejemplo, Fall y colaboradores (24) observaron en niños de 4 y 7 años una relación similar entre peso al nacimiento y tensión arterial.

Estudios en animales y humanos han mostrado cómo determinadas manipulaciones nutricionales durante la gestación influyen en el crecimiento, el metabolismo, la aparición de diabetes, obesidad, hipertensión, aterosclerosis y neurodesarrollo en la descendencia (25;26). Ésta es una manifestación más de lo que se conoce como "*desarrollo plástico*", un fenómeno por el cual un genotipo puede dar paso a un rango de diferentes estados fisiológicos o morfológicos en respuesta a diferentes condiciones del entorno durante el desarrollo (27). Así, el desarrollo plástico se puede describir como un período crítico en que un sistema es plástico y sensible a su entorno, seguido de una pérdida de plasticidad y de la fijación de su capacidad funcional. Para muchos órganos y sistemas, el período crítico ocurre *in utero*, pero existen razones para creer que también existe cierta plasticidad en fases de desarrollo posteriores (28). Aparentemente, la programación no

cesa al nacimiento, sino que la fase fetal de control endocrinológico del crecimiento continúa a lo largo de la primera infancia, así como el desarrollo de algunos órganos (29).

Los humanos, como otros seres vivos somos plásticos y capaces de adaptarnos a nuestro entorno (28). Así, el feto de una madre que es sometida a una nutrición restringida recibirá unas señales del entorno, a las que responderá con ciertas adaptaciones, como un crecimiento corporal reducido y alteraciones metabólicas, que le ayudarán a sobrevivir a una restricción de nutrientes después del nacimiento. De manera que la plasticidad del desarrollo confiere a las especies la habilidad de hacer modificaciones a corto plazo, además de las modificaciones genéticas a largo plazo que se entienden como el proceso de selección natural (30). Como consecuencia de este entorno, el lactante desnutrido establecería un mecanismo de ahorro de nutrientes; mediante resistencia a la insulina, el lactante aseguraría el mantenimiento de niveles altos de glucosa como protección del cerebro en caso de falta de suministro de nutrientes, aunque a expensas del suministro de glucosa al músculo (31). La hipótesis que explica esta asociación entre una pobre nutrición en las primeras fases de la vida y la posterior

resistencia a la insulina es “*The thrifty phenotype hypothesis*” (la hipótesis del fenotipo de ahorro) (32).

Los lactantes nacidos con un bajo peso son más vulnerables a enfermedades de la edad adulta a través de diferentes procesos. Uno de ellos sería el mayor riesgo de padecer diabetes tipo 2, secundaria a la resistencia a la insulina, mediante el mecanismo del ahorro. Otro proceso que puede inducir a enfermedad es el hecho de que cuentan con menor número de células en órganos clave, como es el caso del riñón. Existe una teoría que encuentra el origen de la hipertensión arterial en el reducido número de glomérulos con que cuentan los lactantes nacidos con un bajo peso para su edad gestacional (30).

### **1.3 LA PROGRAMACIÓN PRENATAL DEL RIÑÓN**

Existen factores precoces en el desarrollo que pueden influir en el tamaño y función renales. La nutrición materna durante la gestación y la influencia que ésta tiene sobre el crecimiento de su descendencia, el desarrollo renal, el número de nefronas, y las consecuencias que todo ello puede tener sobre el riesgo posterior de hipertensión, han aportado evidencias en animales y humanos

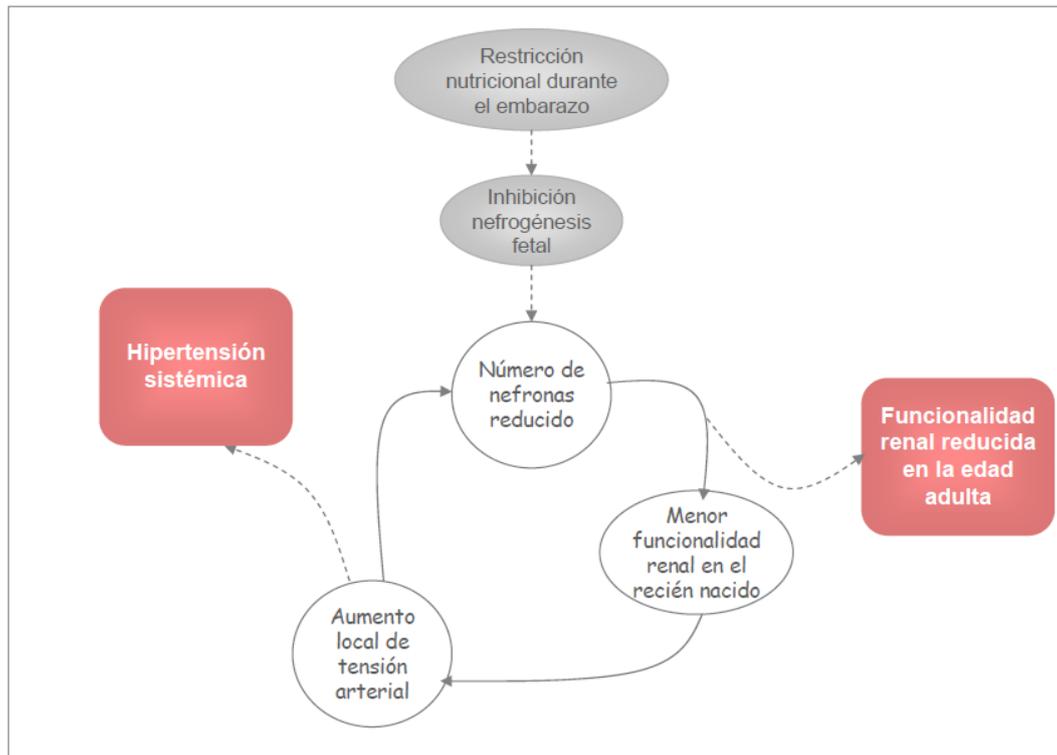
de programación prenatal del tamaño y función renales (5;6;17;33-35).

El peso al nacimiento, como resultado del estado nutricional durante la gestación, ha sido relacionado de forma inversa con el posterior riesgo de padecer hipertensión (36). Uno de los principales mecanismos propuestos para esta programación es la restricción nutricional durante la nefrogénesis (5), ya sea debida a insuficiencia en el flujo nutricional placentario (37) como a alteraciones de la nutrición materna (38).

Estudios en ratas demuestran que la restricción proteica materna durante la gestación suprime en su descendencia el sistema renina-angiotensina y disminuye el número de nefronas, reduciendo la función renal y aumentando la tensión arterial en la edad adulta (39). Se ha sugerido que un retraso del crecimiento intrauterino, con el consiguiente número reducido de nefronas, ocasionaría un aumento de la presión en los capilares glomerulares y el desarrollo de esclerosis glomerular. Esto, acompañado de la pérdida de glomérulos con el paso de la edad, llevaría a hipertensión en la edad adulta (40-42) (Figura 2). Así, el número final de nefronas obtenido durante el desarrollo influiría la respuesta del riñón a

futuras agresiones, teniendo una influencia sobre el riesgo posterior de hipertensión (43).

**Figura 2. Efecto de la restricción nutricional durante la gestación sobre la formación de nefronas.**



**Figura 2.** La programación metabólica por inhibición de la nefrogénesis es un mecanismo potencial de patología renal. Una restricción nutricional durante la gestación podría reducir la formación de nefronas, limitando la capacidad funcional del riñón en la edad adulta, aumentando la presión arterial y ocasionando a su vez pérdida de nefronas. (Figura adaptada de Langley-Evans SC (16)).

Existen evidencias que sugieren que este proceso sucede así también en humanos.

En niños prematuros y/o de bajo peso al nacer se han observado riñones de menor tamaño, funcionalismo renal disminuido y mayor

riesgo de hipertensión arterial (44-46). Asimismo, el tamaño renal se correlaciona con la función depuradora renal y la presencia de nefropatía (47;48).

Esta relación entre crecimiento intrauterino y tamaño y función renales no se ha observado únicamente en niños nacidos con bajo peso o prematuros, sino que en estudios histomorfológicos en lactantes nacidos a término (fallecidos por causas no relacionadas con el sistema renal), se ha observado que el peso al nacimiento se asocia al número y tamaño de glomérulos (49;50). Además, también se ha comprobado en niños sanos nacidos a término, que la función renal a los 9 años se correlaciona inversamente con su peso al nacimiento (51).

Algunos trabajos en humanos han puesto de manifiesto que esta relación entre peso al nacimiento y nefrogénesis puede tener consecuencias sobre la función renal a largo plazo, pues en adultos que fueron lactantes nacidos con bajo peso para su edad gestacional, se ha observado una mayor progresión de nefropatía y pielonefritis crónica (46).

Por otra parte, en diferentes modelos animales sobre gestantes sometidas a un tratamiento con glucocorticoides durante un corto período de tiempo, ha podido objetivarse una reducción en la formación de nefronas en la descendencia, sin observarse influencia en el peso al nacimiento (52). Esto muestra que la alteración en la nefrogénesis durante la gestación no siempre va acompañada de una disminución del tamaño corporal, y recién nacidos a término con peso normal para su edad gestacional podrían presentar alteraciones en el desarrollo renal.

#### **1.4 PROGRAMACIÓN Y MADURACIÓN RENAL POSNATAL**

Se sabe que, mientras algunos órganos se desarrollan en una fase precoz de la gestación, como el corazón, la nefrogénesis se lleva a cabo durante la segunda mitad de ésta. En las ratas, la nefrogénesis continúa durante el período posnatal, sin embargo en los humanos finaliza a las 36 semanas de vida intrauterina (53). Por tanto, en recién nacidos a término la nefrogénesis ha finalizado. En humanos, algunos órganos pueden seguir remodelándose *ex utero*, pero existe la teoría de que el número de nefronas resultante de

una gestación con restricción nutricional, no podrá ser recuperado en la vida posnatal. Así, en fase posnatal, estas nefronas podrían aumentar su tamaño, pero no su número (16;40). Aun así, se ha podido comprobar que en niños prematuros el riñón continúa formándose de forma posnatal, cesando la glomerulogénesis a los 40 días (43).

La ventana crítica durante la cual el tamaño y función renales podrían ser programados en humanos, y si ésta incluiría el período posnatal (una vez finalizada la nefrogénesis), es aún desconocida. Considerando que la nefrogénesis se lleva a cabo durante la gestación, es evidente que ésta es la ventana crítica más importante. Sin embargo, teniendo en cuenta que los 6 primeros meses de vida es un período en que se produce un gran desarrollo de la función renal (54), podemos hipotetizar que intervenciones nutricionales o ambientales en este período pueden afectar el desarrollo plástico del riñón, y tener consecuencias a largo plazo.

Diversos estudios muestran que de forma posnatal se producen modificaciones del tamaño y función renales, ya sea como compensación a una restricción nutricional durante la fase de gestación o a factores nutricionales *ex utero*. En modelos animales

de bajo peso al nacimiento, se ha observado una hipertrofia glomerular secundaria a un número reducido de nefronas resultantes de una restricción nutricional (55). Se han llevado a cabo observaciones similares en humanos. Mediante un estudio histomorfológico, en los niños prematuros que sobrevivieron durante más tiempo, se observaron mecanismos compensatorios como hipertrofia y proliferación mesangial, que podrían llevar a hiperfiltración a largo plazo (56). En otro estudio, se comprobó que los niños con bajo peso al nacimiento sufrían un crecimiento compensatorio acelerado del riñón durante los 2 primeros años de vida en comparación con niños nacidos con un peso normal para su edad gestacional (57).

Evidencias recientes sugieren que es poco probable que un bajo número de nefronas por sí solo tenga alguna influencia sobre la enfermedad en el adulto. Se sugiere que otros factores nutricionales del entorno posnatal precoz (tales como una dieta rica en sal o en grasa) son necesarios para agravar los efectos de una reducida formación de nefronas y el desarrollo de enfermedad crónica a largo plazo (5;52;58).

Considerando la hipótesis de que el entorno posnatal precoz tiene una influencia decisiva en el desarrollo del riñón y el posterior riesgo de enfermedad cardio-renal, trabajos recientes han investigado posibles intervenciones nutricionales posnatales en modelos animales. Basándose en que la ventana de programación del riñón en la rata se extiende al período posnatal (pues continúa la nefrogénesis hasta el 8º día de vida), se han publicado modelos animales de programación posnatal del riñón. Manning y colaboradores (59), bajo la hipótesis de que la maduración de la función del riñón continúa más allá de la nefrogénesis, sometieron a una dieta baja en Na (o tratamiento con enalapril) desde la 3ª a la 6ª semana de vida, a ratas que habían sufrido restricción nutricional durante su gestación. Diez semanas después de la finalización de la intervención dietética comprobaron que el tratamiento con dieta baja en sodio o enalapril había eliminado la programación prenatal para la hipertensión. Esto sugiere que puede existir una ventana crítica posnatal y quizás posterior a la nefrogénesis durante la cual podrían modularse los efectos prenatales de la programación, posiblemente coincidiendo con el período de maduración del riñón. De hecho, se ha observado un aumento de la tensión arterial y

glomeruloesclerosis a largo plazo en ratas sanas nacidas a término que fueron sobrealimentadas durante el período de lactancia (60).

En un estudio llevado a cabo con ratas sometidas a restricción proteica de forma pre y posnatal, se detectaron riñones de menor tamaño a la par que una menor tensión arterial, en comparación con las ratas que habían seguido una dieta normoproteica. Desde el destete, se sometió a parte de estas ratas a un incremento de sal en su dieta. Éstas, desarrollaron riñones más grandes, mayor filtrado glomerular y tensión arterial más elevada, poniendo de manifiesto la importancia de la dieta posnatal. Por otra parte, no se produjo hipertrofia glomerular compensatoria en las ratas que continuaron con dieta baja en proteína *ex utero*, al contrario de lo que sucedía en los estudios en que las ratas eran sometidas a dietas normoproteicas después del nacimiento (61).

Esto sugiere que la ingesta proteica posnatal tiene un mayor impacto sobre la estructura glomerular si existe déficit de nefronas. Y, aunque en recién nacidos a término haya finalizado la nefrogénesis, sí se produce crecimiento del riñón y modulación de su función por acción de la nutrición.

## **1.5 RELACIÓN DE LA INGESTA PROTEICA CON EL TAMAÑO Y LA FUNCIÓN RENALES**

De forma relevante la ingesta proteica se ha correlacionado con el crecimiento y la función renales en estudios experimentales en animales y humanos (60;62;63).

En un estudio sobre ratones alimentados a largo plazo (durante los períodos pre y posnatal) con dietas isocalóricas y con diferente contenido proteico (20% vs. 8% de proteína), se observó una disminución significativa del tamaño y función renales entre aquellos que habían sido alimentados con la dieta pobre en proteínas (64). Además, Hammond y Janes (63) comprobaron en ratones que el aumento de la masa y función renales secundario al incremento de la ingesta proteica, no se producía como consecuencia de un aumento de la ingesta energética global.

En lactantes sanos, se ha observado que los alimentados con lactancia materna presentan tamaños renales menores que los alimentados con fórmula infantil (65). Esta diferencia podría explicarse por el mayor contenido proteico de las fórmulas lácteas

con respecto a la leche materna (66), pero no existen todavía ensayos clínicos publicados que demuestren en lactantes un incremento del tamaño renal por un aumento de la ingesta proteica.

Se proponen varios mecanismos por los cuales la ingesta de proteínas influiría la estructura y función del riñón. Por una parte, la ingesta proteica elevada se ha relacionado con un aumento del flujo sanguíneo renal y una situación de hiperfiltración renal secundaria a un aumento elevado de metabolitos nitrogenados, principalmente urea y aminoácidos libres. La sobrecarga funcional renal acabaría hiperplasiando tanto el glomérulo como los túbulos renales (67;68). Este efecto local de los metabolitos nitrogenados sobre el riñón no es el único mecanismo por el cual la ingesta proteica puede modificar la estructura y función renales. Así, se ha comprobado que una ingesta proteica aumentada durante el primer año de vida lleva a una mayor ganancia ponderal (69). Se sabe que el tamaño renal, como el de otros muchos órganos, se encuentra asociado al tamaño corporal (70-72). Por tanto, una mayor ingesta proteica podría llevar a un mayor crecimiento del riñón a través de un mayor crecimiento corporal global y este proceso podría ser

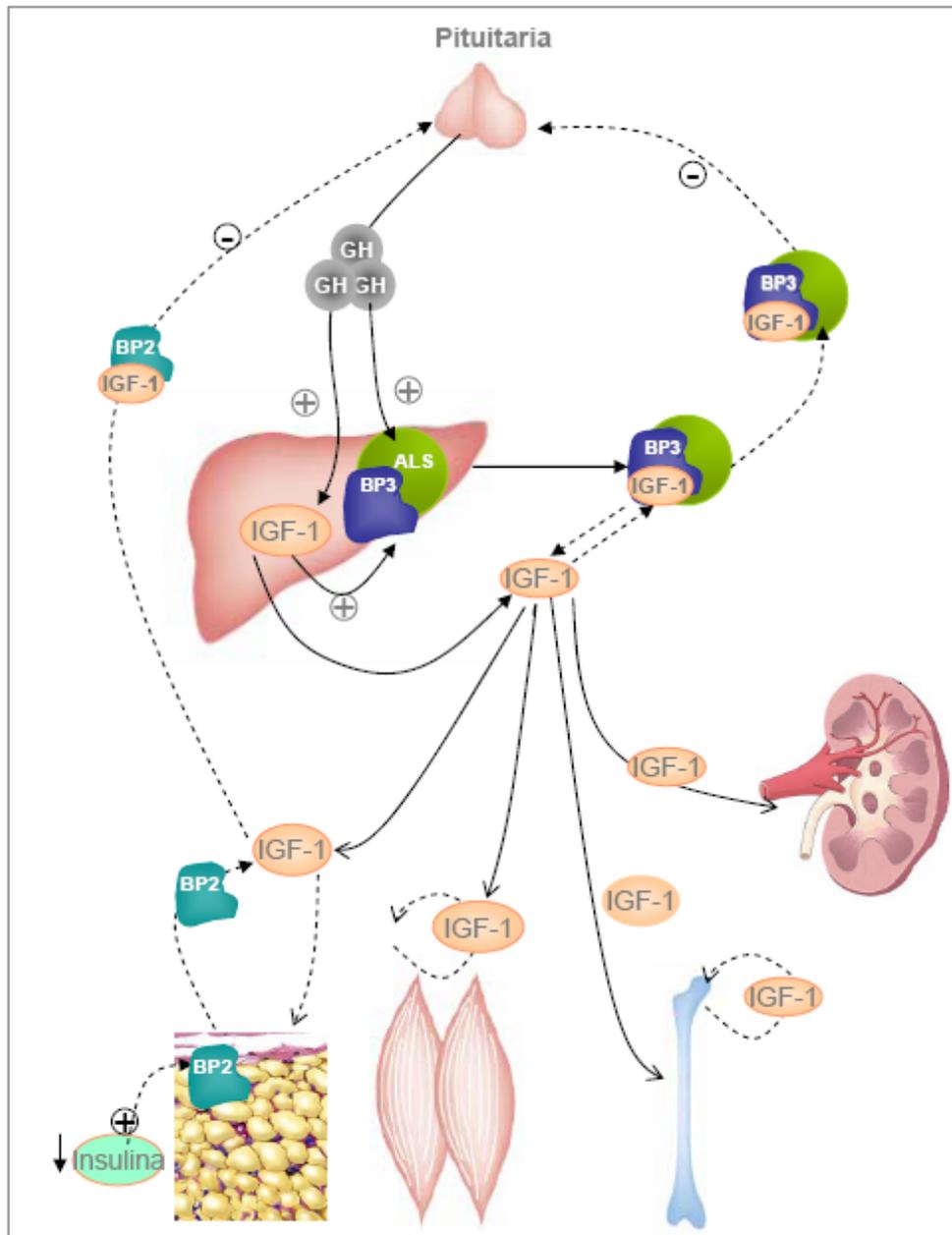
mediado por factores hormonales como el *Insulin-Like Growth Factor-1* (IGF-1) (73).

## **1.6 INGESTA PROTEICA Y LOS NIVELES SÉRICOS DE IGF-1: RELACIÓN CON EL TAMAÑO Y LA FUNCIÓN RENALES.**

### **1.6.1 Introducción al IGF-1**

El IGF-1 (clásicamente denominado *somatomedina C*) es una hormona estructuralmente homóloga a la insulina. El IGF-1 se sintetiza en diversos tejidos, principalmente en el hígado, pero también en el hipotálamo, el hueso, etc. (74). El IGF-1 pertenece a la familia de hormonas peptídicas esenciales para el crecimiento, desarrollo y metabolismo (75), actuando como mediador de la acción de la hormona de crecimiento (GH). Así, la GH puede inducir la expresión de IGF-1, y los niveles elevados del IGF-1 ejercen un feedback negativo en la secreción de GH a través de la pituitaria (76) (Figura 3).

**Figura 3. Mecanismo de acción del IGF-1.**



**Figura 3.** El IGF-1 se segrega mayoritariamente en hígado, pero también en otros tejidos como el hueso por estimulación de la hormona de crecimiento (GH). Las proteínas transportadoras como IGFBP-2 e IGFBP-3 regulan la acción del IGF-1, que a su vez ejerce un feed-back negativo sobre la GH a través de la glándula pituitaria (adaptada de Le Roith (77)). La IGFBP-3 se activa por la GH y el IGF-1 (78), mientras que IGFBP-2 lo hace por niveles bajos de insulina y estados de malnutrición (79).

El IGF-1 actúa en diversos tejidos (tales como el tejido adiposo, el cartílago, el hueso, el hígado o el riñón) con efectos endocrinos, paracrinós y autocrinos de proliferación y diferenciación celular, almacenaje calórico y elongación del esqueleto (80).

La producción de IGF-1 hepático se controla a nivel de transcripción genética; ésta se encuentra reducida en situaciones como la malnutrición (80). La familia IGF-1 (también conocida como “eje IGF-1”) incluye proteínas ligadoras de transporte entre compartimentos que modulan su actividad, las *Insulin-like growth factor binding proteins* (IGFBPs). Estas IGFBPs difieren en su habilidad para ligar al IGF-1, y dependiendo de su localización y circunstancias metabólicas, inhiben o estimulan la acción del IGF-1 (79). La IGFBP-2, al ligarse al IGF-1, inhibe su acción limitando la accesibilidad de la proteína a sus receptores (81). Aproximadamente, el 75% del IGF-1 en plasma se encuentra ligado a la IGFBP-3 (82). La IGFBP-3 se secreta en hígado, donde el aumento de IGF-1 incrementa la estabilidad de su ARNm, y la insulina aumenta su transcripción genética (80).

Para la IGFBP3 se han observado acciones inhibitorias del IGF-1 (limitando su accesibilidad a tejidos al encontrarse ligada), pero estudios en animales sugieren que la IGFBP-3 en suero puede tener también una función potenciadora de la actividad del IGF-1 (82). IGF-1 libre tiene una corta vida media, y se destruye en suero de no estar unida a IGFBP-3 (78). Se ha descubierto además que la IGFBP-3 tiene funciones independientes del IGF-1. De hecho, se sugiere que la IGFBP-3 puede estimular el crecimiento por si sola en ciertos tipos celulares (82). Los niveles de la IGFBP-3 son indicadores importantes en estados en que la secreción y acción de la hormona de crecimiento se encuentran alteradas (79). La IGFBP-1 y la IGFBP-2 reflejan cambios en relación al estado nutricional y la secreción de insulina (79).

Se ha comprobado que el eje IGF-1 juega un papel importante en la promoción de la proliferación celular y el crecimiento esquelético (76;83). En el período posnatal precoz, los niveles del IGF-1 en suero reflejan la acción de la hormona de crecimiento (76).

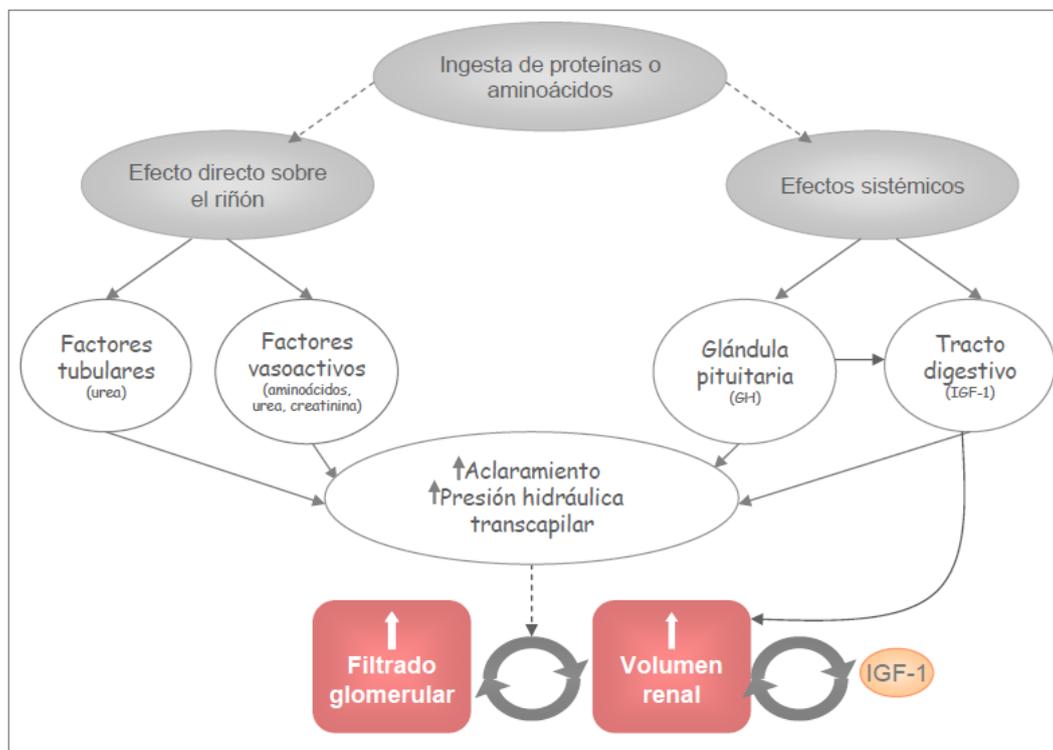
Aunque el mayor regulador de la acción del IGF-1 es la GH, los factores nutricionales juegan también un papel importante en la regulación de esta proteína y sus proteínas transportadoras (84).

La hipernutrición y el sobrepeso promueven la liberación de IGF-1 hepático, inhibiendo la secreción de GH en la pituitaria (76). Se ha comprobado que el nivel de ingesta proteica se relaciona de forma directa con los niveles de IGF-1 en sangre, en animales (85) y en series de casos y estudios observacionales en niños y adultos (86;87).

### **1.6.2 El IGF-1 y el sistema renal**

Uno de los mecanismos a través de los cuales la ingesta proteica podría influir el tamaño y la función renales es el eje IGF-1 (Figura 4). El IGF-1 tiene profundos efectos en el crecimiento, estructura y función del riñón (88). Ensayos en animales han demostrado que dietas con diferente contenido proteico modulan los niveles de IGF-1 y éstos el tamaño y la función renales (73;89;90). En concreto, un estudio en ratas alimentadas con dietas con alto, normal y bajo contenido proteico sugiere que el IGF-1 puede mediar el aumento del tamaño renal mediante un mecanismo hipertrófico y no hiperplásico (73).

**Figura 4. Mecanismo de acción de la proteína dietética sobre el tamaño y la función renales.**



**Figura 4.** La ingesta proteica afectaría al tamaño y la función renales por diferentes mecanismos. Por una parte, una ingesta aumentada de proteínas ejerce un efecto directo sobre el riñón, por aumento de la carga de trabajo que originan los compuestos nitrogenados. Por otra parte, actúa a nivel sistémico, estimulando la secreción de factores de crecimiento como la hormona de crecimiento o el IGF-1. Un aumento del filtrado conllevaría un crecimiento del órgano, que a su vez, por el incremento de su tejido activo, tendría mayor capacidad funcional. Adaptada de King y Levey (67).

En un estudio sobre 8 niños (2-11 años) con insensibilidad a la hormona de crecimiento, se llevó a cabo un tratamiento con IGF-1 recombinante durante 24 meses durante los cuales se observó un rápido crecimiento de los riñones (91).

Se ha comprobado que IGF-1 recombinante mejora el crecimiento y la función renales como tratamiento en el fallo renal en niños (92).

De hecho, en pacientes con nefrectomía unilateral se ha observado un crecimiento compensatorio del riñón conservado que se acompaña de niveles aumentados del IGF-1 (93).

Aunque el efecto de la ingesta proteica sobre el crecimiento y la función renales, en parte mediado por el IGF-1, ha sido ampliamente demostrado en animales, no existen todavía ensayos clínicos aleatorizados en humanos que demuestren este mecanismo.





## 2. HIPÓTESIS

---

1. Incrementos moderados en la ingesta proteica del lactante sano podrían producir incrementos en el filtrado glomerular y el tamaño renal por sobrecarga funcional.
2. Los mecanismos adaptativos de crecimiento renal podrían estar mediados en parte por el IGF-1.







### 3. OBJETIVOS

---

#### **Objetivo primario:**

Comprobar si una mayor ingesta proteica en lactantes sanos es capaz de modificar el tamaño y funcionalismo renal.

#### **Objetivos secundarios:**

Estudiar el papel del IGF-1 en el crecimiento del riñón inducido por el incremento de la ingesta proteica.

Explorar el mecanismo que explique las variaciones en el tamaño renal por el aumento de ingesta proteica: hipertrofia, hiperplasia o ambas.





## 4. MATERIAL Y MÉTODOS



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 4.1 DISEÑO

El EU Childhood Obesity Project es un ensayo clínico randomizado doble ciego que compara dos patrones de alimentación: lactantes alimentados durante el primer año de vida con una fórmula con un contenido proteico superior (AP) y lactantes alimentados con una fórmula con contenido proteico inferior (BP). Ambos grupos fueron además comparados con un grupo de lactantes alimentados con lactancia materna (LM), como grupo control de referencia. Éste, es un proyecto multicéntrico que se lleva a cabo en cinco países: Alemania (Munich y Nuremberg), Bélgica (Bruselas y Liege), Italia (Milán), Polonia (Varsovia) y España (Reus y Tarragona). El reclutamiento se llevó a cabo en las maternidades de cada centro de estudio o las familias fueron contactadas a través de sus pediatras durante las primeras semanas de vida.

Los criterios de inclusión del estudio eran: ser un lactante sano, nacido a término con un peso normal para su edad gestacional entre el 1 de octubre de 2002 y el 31 de julio de 2004, como

resultado de un embarazo no múltiple. Se excluyeron todos los lactantes mayores de 8 semanas y todos los hijos de madre con diabetes gestacional, consumidora de drogas o en tratamiento con cualquier fármaco que pudiese influir el crecimiento intra-uterino (como hormonas tiroideas o corticosteroides). Para incluir un lactante en el grupo LM, debía consumir lactancia materna exclusiva ( $\geq 90\%$  leche humana) y para ser randomizado a una de las fórmulas de estudio, lactancia artificial exclusiva ( $\geq 90\%$  de fórmula infantil). Los lactantes del grupo LM eran excluidos si no completaban como mínimo 3 meses de lactancia materna exclusiva.

La ingesta dietética y el crecimiento de los participantes en el estudio fue monitorizada periódicamente. El estudio del tamaño y función renales se llevó a cabo a los 6 meses de edad.

Este ensayo clínico se registró en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) como NCT00338689 y fue financiado por el V y VI Framework Programmes de la Comisión Europea (grant no. QLK1-CT-2002-30582 y contract no. 007036, respectivamente).

## **4.2 INTERVENCIÓN NUTRICIONAL, FÓRMULAS DE ESTUDIO**

Las dos fórmulas de estudio se diferenciaban por su contenido proteico y se consiguió un mismo aporte calórico por la modificación del contenido lipídico (que se encontraba incrementado en la fórmula BP). La composición de ambas fórmulas cumplía con la Directiva Europea sobre Fórmulas de Inicio y de Continuación de 1991 (94), y las cantidades de proteína que contenían representaban aproximadamente los niveles máximo y mínimo del rango aceptado en dicha directiva.

La randomización se llevó a cabo informáticamente a través de una interficie web (<http://www.childhood-obesity.com/>), de forma centralizada. Las fórmulas de estudio fueron suministradas a los centros de estudio por Blédina (Grupo Danone, Steenvorde, Francia), desde donde se entregaban a las familias participantes durante todo el primer año de vida de los niños.

La Tabla 1 muestra el contenido nutricional de las fórmulas de estudio, de la leche humana y de fórmulas comerciales usadas durante el estudio en los cinco países.

No se realizó ninguna otra intervención dirigiendo la ingesta dietética de los niños.

**Tabla 1. Composición en macronutrientes de las fórmulas de estudio, leche humana y fórmulas consumidas durante el estudio en los 5 países.**

Leche humana Media (DS) (*)	Composición de las fórmulas de estudio				Fórmulas comerciales Mediana (IC 95%) (§)		
	F Inicio		F Cont		F Inicio (n=45)	F Cont (n=94)	
	BP	AP	BP	AP			
<b>Energía</b>							
(Kcal/100ml)	70 (6.7)	69.9	69.8	72.7	72.5	68 (65-74)	72 (64-80)
<b>Proteínas</b>							
(gr/100mL)	1.2 (0.2)	1.25	2.05	1.6	3.2	1.5 (1.2-1.9)	1.9 (1.6-2.7)
(gr/100Kcal)		1.77	2.9	2.2	4.4	2.2 (1.8-2.6)	2.7 (2.2-4.0)
(% de energía)		7.1	11.7	8.8	17.6	8.9 (7.2-10.6)	10.7 (8.9-5.9)
<b>Lípidos</b>							
(gr./100mL)	3.6 (0.7)	3.9	3.5	4.0	3.27	3.6 (3.1-4.0)	3.3 (2.6-4.4)
<b>Carbohidratos</b>							
(gr./100mL)	7.4 (0.2)	7.5	7.5	7.6	7.6	7.5 (6.8-8.9)	8.5 (6.6-10.2)

(\*) Valores de composición de la leche humana obtenidos en el estudio DARLING (95). (§) Composición nutricional de todas las fórmulas comerciales consumidas por lactantes del estudio en algún momento (por ejemplo al abandonar la lactancia materna). F Inicio: fórmula de inicio, F Cont: fórmula de continuación. AP: fórmula con mayor contenido proteico, BP: formula con menor contenido proteico. Tabla adaptada de Koletzko et al (69).

### **4.3 MUESTRA DE ESTUDIO**

La muestra para el estudio del tamaño y la función renales fueron 865 lactantes de 6 meses ( $\pm 6$  días) de Alemania, Bélgica, Polonia y España, pues Italia no participó en esta parte del proyecto.

### **4.4 PRINCIPALES MEDIDAS**

#### **4.4.1 Antropometría**

##### *Variables medidas*

- Peso (g)
- Longitud (cm)

##### *Variables calculadas*

- Índice de Masa Corporal (IMC) ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )
- Peso z-score
- Longitud z-score
- IMC z-score
- Superficie corporal (SC) ( $\text{m}^2$ )

### *Procedimiento estandarizado de medida*

Peso: el lactante fue pesado en una báscula SECA 336 (precisión:  $\pm 10\text{g}$ ) al nacimiento, a los 3 y a los 6 meses de vida. El lactante (sin ropa ni pañal) se colocó centrado sobre la báscula para que su peso se distribuyese uniformemente. Se registró el peso en el momento en que el lactante estuviese quieto y calmado. Si esto no se conseguía, se pesaba a la madre en una báscula electrónica SECA 702, con y sin el niño en brazos (obteniendo el peso del niño mediante la diferencia de ambas mediciones).

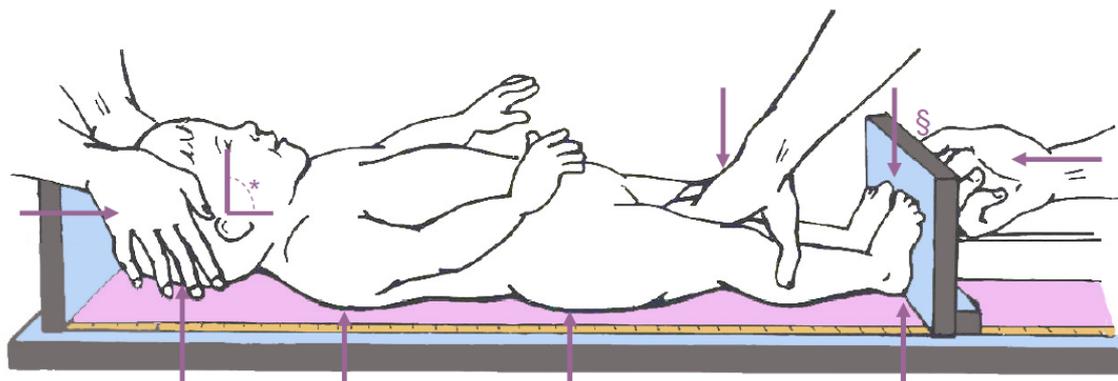
El proceso de medida se realizó por duplicado.

Longitud: se midió la longitud del lactante con un tallímetro SECA 232 (precisión:  $\pm 1\text{mm}$ ). Para esta medida se solicitaba la ayuda de la madre. El niño debía estar (Figura 5):

- estirado en posición supina
- con la parte superior de la cabeza tocando la parte fija vertical del tallímetro, colocada con el plano de Frankfurt alineado perpendicularmente con la parte horizontal del tallímetro (\*)
- la línea central del cuerpo coincidiendo con la línea central del tallímetro

- con las escápulas y las nalgas reposando sobre el tallímetro
- las piernas estiradas, ejerciendo el investigador una ligera presión sobre las rodillas

**Figura 5. Procedimiento de medida de la longitud.**



**Figura 5.** El procedimiento de medida se llevaba a cabo con la ayuda de la madre o padre, que contribuía fijando la cabeza del niño/a en la posición indicada por el investigador, mientras éste fijaba el resto del cuerpo y llevaba a cabo la lectura de la longitud. (Adaptada de Frisancho (96)).

La madre sujetaba la cabeza en la posición indicada por el investigador mientras éste colocaba su mano izquierda sobre las rodillas del niño y usaba la mano derecha para deslizar la parte móvil vertical del tallímetro bajo los pies del niño (§). El proceso de medida se realizó por duplicado, se registró la longitud al 0.1 cm más cercano, excluyendo cualquier valor claramente erróneo.

### *Cálculo de variables antropométricas*

$$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / \text{Longitud}^2 \text{ (cm)}$$

$$\text{Superficie corporal (SC [m}^2\text{])} = \sqrt{((\text{peso [Kg]} \times \text{longitud [cm]})/3600)}$$

(97)

Peso, longitud e IMC se expresan como z-score en relación a las tablas de normalidad para niños alimentados con lactancia materna de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (98).

#### **4.4.2 Pruebas de laboratorio**

##### *Parámetros séricos medidos:*

- Creatinina (mg/dL)
- Urea (mg/dL)
- Aminoácidos de cadena ramificada (AACR) ( $\mu\text{mol/L}$ )
- IGF-1 total (ng/mL)
- IGF-1 libre (ng/mL)
- IGFBP-2 (ng/mL)
- IGFBP-3 (ng/mL)

##### *Parámetros urinarios medidos:*

- Creatinina (mg/dL)
- Osmolaridad (mmol/L)

*Parámetros calculados como valoración del funcionalismo renal:*

- Filtrado glomerular estimado (FGe) ( $\text{ml/min} \cdot 1.73\text{m}^2$ )
- Urea sérica / creatinina sérica
- Urea sérica x FGe (g/día)

A los 6 meses de edad se realizó una extracción de sangre y se recogió una muestra de orina mediante bolsa de recolección infantil.

En cada centro se determinaron creatinina (mg/dL) y urea (mg/dL) séricas, mediante ensayo cinético colorimétrico y ensayo cinético ultravioleta, respectivamente. Muestras de suero y orina fueron preservadas a  $-70^{\circ}\text{C}$  y transportadas en hielo seco a un laboratorio único en Varsovia (Polonia) para su análisis centralizado (Diagnostic Laboratory, The Children's Memorial Health Institute). Allí se hizo un análisis cuantitativo de aminoácidos ramificados en sangre (AACR) ( $\mu\text{mol/L}$ ) mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC: High Performance Liquid Chromatography) y del IGF-1 total y libre (ng/ml) y de sus proteínas transportadoras, la IGFBP-2 (ng/ml) y la IGFBP-3 (ng/ml) con kit inmunoradiométrico (todos ellos en sangre). El proceso fue monitorizado aplicando el sistema europeo de control de errores ("ERNDIM"). Se analizó la

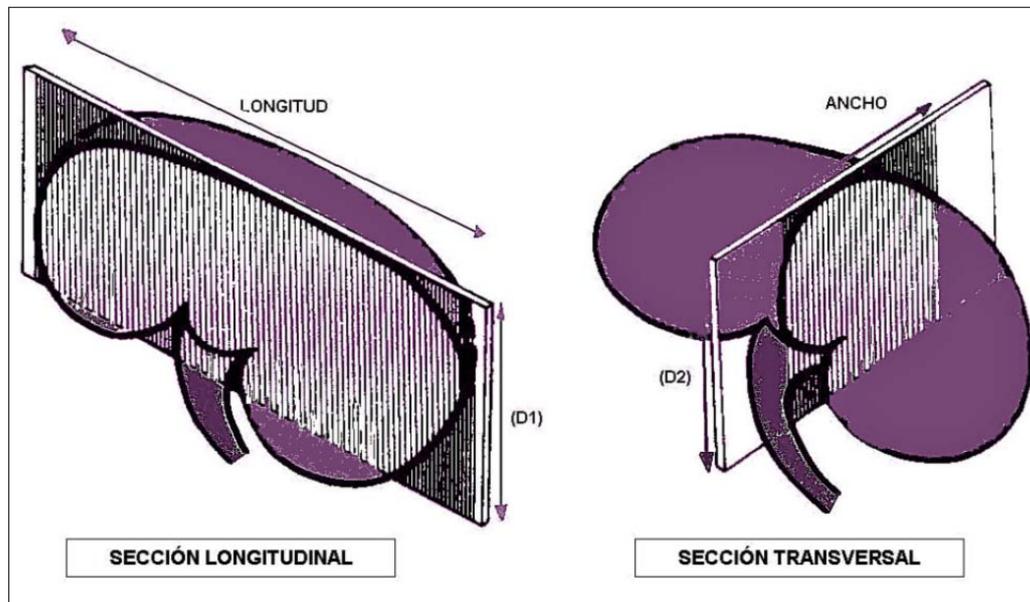
osmolaridad urinaria (mmol/L) y la creatinina en orina mediante reacción cinética de Jaffé. Se calcularon el filtrado glomerular estimado (FGe) mediante la ecuación de Schwartz ( $FGe \text{ (ml/min} \cdot 1.73m^2) = (0,45 \times \text{longitud (cm)}) / [\text{Creatinina sérica (mgr/dL)}]$ ) (99), el cociente urea sérica/ creatinina sérica y el producto urea sérica x FGe (g/día) como parámetros de valoración de la función renal depuradora (63).

#### **4.4.3 Ecografía Renal**

*Medidas (en ambos riñones) (Figura 6):*

- Longitud (cm)
- Ancho (cm)
- Máxima profundidad de la sección longitudinal (D1) (cm)
- Máxima profundidad en la sección transversal (perpendicular al hilio) (D2) (cm)

**Figura 6. Detalle de las variables de medida del riñón.**



**Figura 6.** Figura adaptada de Dinkel (100). D1: máxima profundidad en la sección longitudinal, D2: máxima profundidad en la sección transversal.

*Parámetros calculados:*

- Volumen renal derecho ( $\text{cm}^3$ )
- Volumen renal izquierdo ( $\text{cm}^3$ )
- Volumen renal total ( $\text{cm}^3$ ) (volumen)
- Volumen renal total/ peso (Kg) (volumen/ Kg) ( $\text{cm}^3/\text{Kg}$ )
- Volumen renal total/ longitud (volumen/cm) ( $\text{cm}^3/\text{cm}$ )
- Volumen renal total/ SC (volumen/  $\text{m}^2$ ) ( $\text{cm}^3/\text{m}^2$ )

Se tomaron medidas de los riñones de los lactantes a los 6 meses mediante ecografía, usando una sonda lineal (5-7.5 MHz) de

0.1mm de precisión por abordaje posterior o lateral en posición prono, para registrar la medida más larga posible del riñón (101). Los participantes a los que se detectó alguna anomalía en el desarrollo del riñón o del tracto urinario (tales como hidronefrosis o asimetría > 15% entre ambos riñones), fueron excluidos del estudio renal.

El volumen renal se estimó mediante el uso de la ecuación de un elipsoide (100):

Volumen renal (cm<sup>3</sup>) = longitud x ancho x 0.5 (D1 + D2) x 0.523  
(Figura 6)

El volumen renal total (cm<sup>3</sup>) se calculó por la adición del volumen de los riñones izquierdo y derecho.

Se calculó el volumen renal relativo en función del peso (volumen/Kg), en función de la longitud (volumen/cm) y en función de la superficie corporal (volumen/m<sup>2</sup>).

#### **4.4.4 Valoración de la ingesta dietética**

##### *Variables*

- Ingesta proteica (gr/día) los meses de vida: 1, 2, 3, 4, 5 y 6.
- Ingesta calórica (Kcal/día) los meses de vida: 1, 2, 3, 4, 5 y 6.
- Ingesta proteica (gr/Kg·día) los 3 y 6 meses de vida
- Ingesta proteica (Kcal/Kg·día) los 3 y 6 meses de vida

Se analizó la ingesta dietética de energía y proteína mediante registros dietéticos de 3 días que fueron rellenados por padres y cuidadores. Los diarios dietéticos utilizados fueron diseñados específicamente para cada rango de edad para extraer el máximo de información. Estos diarios estaban compuestos por tablas de recogida de información de la ingesta de biberones (los ingredientes, el número de tomas y el volumen de ingesta en cada una de ellas), así como tablas para describir los purés u otros alimentos consumidos una vez iniciada la alimentación complementaria.

Los diarios de registro dietético fueron revisados por las nutricionistas cuando las familias acudían a entregarlos al centro de estudio coincidiendo con la exploración física (antropometría y/o ecografía y analítica).

Para la transformación de la información de alimentos a nutrientes, se usó un programa informático específicamente desarrollado para este estudio, en el que se introdujeron todos los alimentos de la tabla de composición alemana BLS II.2 (The German Food Code and Nutrient Data Base. BgVV, Berlin, 1999) (102), que además fue completada con más de 2400 nuevos ítems. Estos nuevos ítems fueron introducidos en cada país utilizando las tablas de composición de alimentos locales (103-107) y la información aportada por los diferentes laboratorios de alimentos infantiles, que proporcionaron a cada centro de estudio información sobre sus productos comerciales.

Para asegurar un correcto uso e interpretación de los registros alimentarios en los diferentes centros:

- Se desarrolló un documento de procedimientos estandarizados para armonizar la revisión de los registros dietéticos, así como la cuantificación e introducción de datos en el software por parte de las dietistas
- Se llevaron a cabo tres sesiones de entrenamiento para dietistas:
  - Bruselas, noviembre 2003
  - Paris, julio 2004

- Tarragona, octubre 2005
- El equipo coordinador, Alemania, realizó una visita de monitorización a cada centro (marzo 2006), durante la cual se valoraron e introdujeron registros alimentarios en la base de datos

No se valoró la ingesta dietética en los lactantes alimentados con lactancia materna, pues no se cuantificó el volumen de leche materna ingerido.

#### **4.5 ESTADÍSTICA**

La gestión de datos y análisis estadísticos se realizaron con los paquetes informáticos SAS 9.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC), Stata 9.2 (StataCorp LP, College Station, TX) y SPSS 17.0 (Statistical Package for Social Sciences) (SPSS, Chicago, IL, USA).

La tabla 2 muestra todas las variables analizadas.

**Tabla 2. Lista de variables.**

<b>Variables continuas</b>	
<i>Ingesta</i>	Unidades
Proteínas	g/día; g/Kg·día
Calorías	Kcal/día; Kcal /Kg·día
<i>Antropometría</i>	Unidades
Peso	g
Longitud	cm
Índice de Masa Corporal (IMC)	Kg/m <sup>2</sup>
Peso z-score	z-score
Longitud z-score	z-score
IMC z-score	z-score
Superficie corporal (SC)	m <sup>2</sup>
<i>Parámetros de laboratorio</i>	Unidades
Creatinina sérica	mg/dL
Urea sérica	mg/dL
Aminoácidos de cadena ramificada (AACR)	μmol/L
IGF-1 total y libre	ng/mL
IGFBP-2 y IGFBP-3	ng/mL
Creatinina urinaria	mg/dL
Osmolaridad urinaria	mmol/L
Filtrado glomerular estimado (FGe)	mL/min·1.73m <sup>2</sup>
Urea sérica/ creatinina sérica	
Urea sérica x FGe	g/día

*(Continuación Tabla 2)*

<i>Medidas renales</i>	<i>Unidades</i>
Longitud (derecha e izquierda)	cm
Ancho (derecho e izquierdo)	cm
Máxima profundidad de la sección longitudinal (D1) (derecha e izquierda)	cm
Máxima profundidad en la sección transversal (D2) (derecha e izquierda)	cm
Volumen renal (derecho e izquierdo)	cm <sup>3</sup>
Volumen renal total (volumen)	cm <sup>3</sup>
Volumen / peso	cm <sup>3</sup> /Kg
Volumen/ longitud	cm <sup>3</sup> /cm
Volumen/ SC	cm <sup>3</sup> /m <sup>2</sup>

<b>Variables categóricas</b>	
<i>Sociodemográficas</i>	<i>Categorías</i>
Género	Niño/ niña
Nivel educativo de la madre	Bajo/ Medio/Alto
Nivel educativo del padre	Bajo/ Medio/Alto
Estructura familiar	Madre soltera/ familia bi-parental

### *Estadística descriptiva y diferencias entre grupos de alimentación*

Los resultados descriptivos se expresan como medias ( $\pm$  DS), después de valorar la distribución normal de las variables analizadas. Los z-scores de las variables antropométricas fueron calculados con los programas de la Organización Mundial de la Salud (108).

Se usó el test de chi-cuadrado para valorar si existían diferencias en las características socioeconómicas basales de los diferentes grupos de alimentación.

Se usó T-test para la comparación de las variables antropométricas, parámetros analíticos y medidas de tamaño y función renal entre los grupos con diferente tipo de alimentación.

### *Asociación entre variables continuas*

Las asociaciones lineales entre las medidas renales y otras variables continuas (parámetros antropométricos, ingesta proteica y valores analíticos) se analizaron mediante correlaciones de Pearson después de comprobar la normalidad de la distribución de los resultados.

### *Regresiones lineales*

Se aplicaron regresiones lineales para ajustar el efecto de la intervención nutricional por las variables antropométricas, el género y el país de origen.

Se aceptó la significación estadística al nivel  $p < 0.05$ .

## **4.6 ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la declaración de Helsinki (II).

El ensayo fue aprobado en todos los centros de estudio y todas las familias fueron informadas y firmaron su consentimiento para participar en el ensayo.







## 5. RESULTADOS

---

### 5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA DE ESTUDIO.

No se hallaron diferencias en ninguna de las características socio-económicas basales ni en la distribución de géneros entre los grupos randomizados a tomar una de las fórmulas infantiles (Tabla 3). Sin embargo, el grupo de participantes alimentados con lactancia materna, mostró diferencias en las características socioeconómicas respecto al grupo de lactancia artificial. En el grupo con lactancia materna se encontró una mayor proporción de madres y padres con un alto nivel educativo ( $p<0.05$  y  $p<0.001$ , respectivamente) y una menor proporción de madres solteras que lactaban a sus hijos de forma natural en relación a las familias biparentales (10.5% vs 26.0%,  $p<0.05$ ) (Tabla 4). Se observó una distribución similar de géneros entre los lactantes de los grupos de alimentación artificial y lactancia materna.

**Tabla 3. Características basales de la muestra, en función del tipo de fórmula infantil.**

	AP	BP	Total participantes randomizados
	N (%)	N (%)	N (%)
<b>País de origen</b>			
Alemania	54 (19.6%)	55 (19.9%)	109 (19.8%)
Bélgica	41 (14.9%)	37 (13.4%)	78 (14.2%)
Polonia	65 (23.6%)	68 (24.6%)	133 (24.1%)
España	115 (41.8%)	116 (42.0%)	231 (41.9%)
Total	275 (100%)	276 (100%)	551 (100%)
<b>Género</b>			
Niños	129 (46.9%)	132 (47.8%)	261 (47.4%)
Niñas	146 (53.1%)	144 (52.2%)	290 (52.6 %)
Total	275 (100%)	276 (100%)	551 (100%)
<b>Nivel educativo de la madre</b>			
Bajo	81 (29.5%)	92 (33.5%)	173 (31.5%)
Medio	143 (52.0%)	136 (49.5%)	279 (50.7%)
Alto	51 (18.5%)	47 (17.1%)	98 (17.8%)
Total	275 (100%)	275 (100%)	550 (100%)
<b>Nivel educativo del padre</b>			
Bajo	84 (30.9%)	96 (35.3%)	180 (33.1%)
Medio	150 (55.1%)	132 (48.5%)	282 (51.8%)
Alto	38 (14.0%)	44 (16.2%)	82 (15.1%)
Total	272 (100%)	272 (100%)	544 (100%)

AP: fórmula con mayor contenido proteico, BP: formula con menor contenido proteico, LM: lactancia materna. Test Chi cuadrado no significativo para ninguna de las variables.

**Tabla 4. Características basales de la muestra, para participantes alimentados con lactancia materna y lactancia artificial.**

	Lactancia artificial	Lactancia materna	Total de participantes en el estudio
	N (%)	N (%)	N (%)
<b>País de origen</b>			
Alemania	109 (19.8%)	47 (25.3%)	156 (21.2%)
Bélgica	78 (14.2%)	42 (22.6%)	120 (16.3%)
Polonia	133 (24.1%)	39 (21.0%)	172 (23.3%)
España	231 (41.9%)	58 (31.2%)	289 (39.2%)
Total	551 (100%)	186 (100%)	737 (100%)
<b>Género</b>			
Niños	261 (47.4%)	82 (44.1%)	343 (46.5%)
Niñas	290 (52.6%)	104 (55.9%)	394 (53.5%)
Total	551 (100%)	186 (100%)	737 (100%)
<b>Nivel educativo de la madre</b>			
Bajo	173 (31.5%)	14 (7.5%)	187 (25.4%)
Medio	279 (50.7%)	66 (35.5%)	345 (46.9%)
Alto	98 (17.8%)	106 (57.0%)	204 (27.7%)
Total	550 (100%)	186 (100%)	736 (100%)
<b>Nivel educativo del padre</b>			
Bajo	180 (33.1%)	20 (10.8%)	200 (27.4%)
Medio	282 (51.8%)	62 (33.3%)	344 (47.1%)
Alto	82 (15.1%)	104 (55.9%)	186 (25.5%)
Total	544 (100%)	186 (100%)	730 (100%)
<b>Madre soltera</b>			
Madre soltera	34 (6.2%)	4 (2.2%)	38 (5%)
Familia bi-parental	517 (93.8%)	182 (97.8%)	699 (94.8%)
Total	551 (100%)	186 (100.0%)	737 (100.0%)

Test Chi cuadrado significativo para estructura familiar ( $p < 0.05$ ), nivel educativo de los padres ( $p < 0.001$  en ambos casos).

Las series de la muestra de estudio tenían características antropométricas similares, pues no se hallaron diferencias significativas de peso ni longitud al nacimiento entre los diferentes grupos de alimentación (Tabla 5).

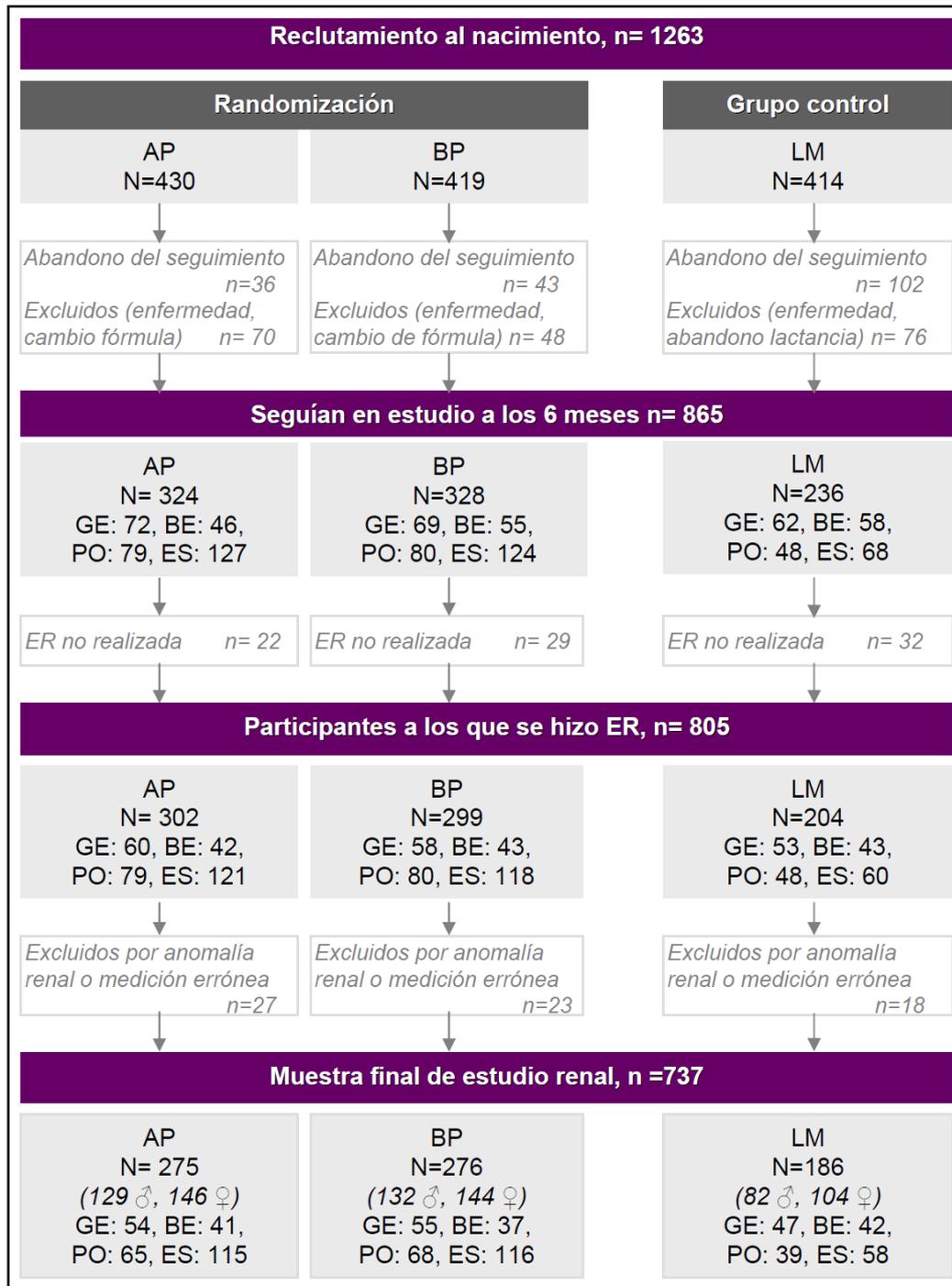
**Tabla 5. Características antropométricas al nacimiento según el tipo de alimentación.**

	AP	BP	LM
	Media (DS)	Media (DS)	Media (DS)
Peso (g)	3269.8 (343.3)	3272.1 (330.5)	3323.5 (364.7)
Longitud (cm)	50.6 (2.7)	50.7 (2.8)	51.0 (2.8)

AP: fórmula con mayor contenido proteico, BP: fórmula con menor contenido proteico, LM: lactancia materna. Diferencias entre grupos de alimentación no fueron significativas para ninguna de las variables antropométricas basales.

Fueron incluidos en el análisis un total de 737 lactantes (de los 865 que permanecían en el estudio a los 6 meses). 60 familias no pudieron acudir al centro de estudio para el examen ecográfico y 68 lactantes fueron excluidos por alguna anomalía en los riñones (como enfermedad congénita, hidronefrosis o asimetría definida como más del 15% de diferencia entre ambos riñones) o por error de medida o transcripción (Figura 7).

**Figura 7. Asignación y seguimiento de la muestra del EU CHOP (0-6 meses).**



**Figura 7.** AP: fórmula con mayor contenido proteico. BP: fórmula con menor contenido proteico; GE: Alemania, BE: Bélgica, PO: Polonia, ES: España. ER: ecografía renal

A los 6 meses de vida se había producido un 23% de pérdidas entre los lactantes alimentados con fórmula infantil y casi un 43% de pérdidas entre los alimentados con lactancia materna, la mayoría de las cuales se produjo por abandono de la lactancia materna exclusiva antes de los 3 meses de vida. No se halló ningún efecto del tipo de alimentación, el país o el género sobre las pérdidas. No se produjeron diferencias a causa de las pérdidas en la distribución de los niños en los grupos de alimentación. Se detectó una menor proporción de participación en el estudio ecográfico renal entre los lactantes hijos de madres solteras ( $p<0.5$ ), de madres trabajadoras por cuenta ajena ( $p<0.05$ ), de madres que sufrieron estrés durante el embarazo ( $p<0.01$ ) e hijos de padres extranjeros ( $p<0.05$ ).

## **5.2 INGESTA PROTEICA Y CALÓRICA DURANTE LOS 6 PRIMEROS MESES DE VIDA EN FUNCIÓN DEL TIPO DE ALIMENTACIÓN**

Los resultados descriptivos de la ingesta proteica y calórica durante los 6 primeros meses de vida se muestran en la Tabla 6. Como se esperaba, la ingesta proteica se mantuvo superior en el grupo AP que en el BP, durante los 6 meses. Pese a que la introducción de la alimentación complementaria fue libre dependiendo de la opinión del pediatra de cada niño (no siendo influida por los equipos de investigación), no se hallaron diferencias significativas en la ingesta de energía, (excepto a los 6 meses, en que BP tuvo una ingesta energética significativamente superior) (Tabla 6).

**Tabla 6. Ingesta proteica y energética en los grupos alimentados con las fórmulas infantiles de estudio.**

	AP	BP	p
	Media (DS)	Media (DS)	
<b>Edad: 1 mes</b>			
Proteína (g/día)	15.2 (3.1)	9.3 (1.8)	<0.001
Energía (Kcal/día)	525.1 (100.6)	526.1 (100.7)	NS
<b>Edad: 2 meses</b>			
Proteína (g/día)	16.5 (2.8)	9.9 (1.9)	<0.001
Energía (Kcal/día)	568.1 (97.0)	556.7 (105.3)	NS
<b>Edad: 3 meses</b>			
Proteína (g/día)	17.2 (3.2)	10.3 (1.8)	<0.001
Proteína (g/Kg·día)	2.8 (0.5)	1.7 (0.3)	<0.001
Energía (Kcal/día)	589.1 (102.9)	580.4 (101.2)	NS
Energía (Kcal/Kg·día)	98.7 (17.8)	98.3 (17.3)	NS
<b>Edad: 4 meses</b>			
Proteína (g/día)	18.2 (3.3)	11.1 (2.0)	<0.001
Energía (Kcal/día)	626.8 (98.1)	618.7 (99.6)	NS
<b>Edad: 5 meses</b>			
Proteína (g/día)	21.8 (5.5)	13.0 (2.8)	<0.001
Energía (Kcal/día)	666.5 (112.7)	665.4 (113.2)	NS
<b>Edad: 6 meses</b>			
Proteína (g/día)	23.6g (5.7)	14.8 (3.4)	<0.001
Proteína (g/Kg·día)	3.0 (0.7)	1.9 (0.4)	<0.001
Energía (Kcal/día)	691.5 (125.2)	716.4 (127.7)	<0.01
Energía (Kcal/Kg·día)	87.9 (15.7)	93.3 (17.2)	<0.001

AP: fórmula con mayor contenido proteico, BP: fórmula con menor contenido proteico.

### **5.3 EFECTO DE LA INGESTA PROTEICA SOBRE EL CRECIMIENTO CORPORAL.**

Los lactantes del grupo alimentado con la fórmula AP tenían un peso significativamente mayor al de los lactantes del grupo BP, que a su vez lo tenían significativamente superior que los del grupo LM (Tabla 7). Estas diferencias en el peso persistían aun ajustando el peso por su z-score (Figura 8a).

No se observaron diferencias de longitud entre los dos grupos de niños alimentados con fórmula de estudio. Ambos grupos mostraron valores significativamente más altos que el grupo de lactancia materna (Tabla 7). Al ajustar la variable longitud como z-score, el grupo LM seguía teniendo valores significativamente menores (Figura 8a).

Los lactantes alimentados con la fórmula infantil AP mostraron valores significativamente superiores de área de superficie corporal, IMC (Tabla 7) y z-score de IMC (Figura 8b). Los lactantes del grupo LM mostraron los valores inferiores para todos los parámetros excepto para el IMC, que no difería significativamente del grupo BP (Tabla 7).

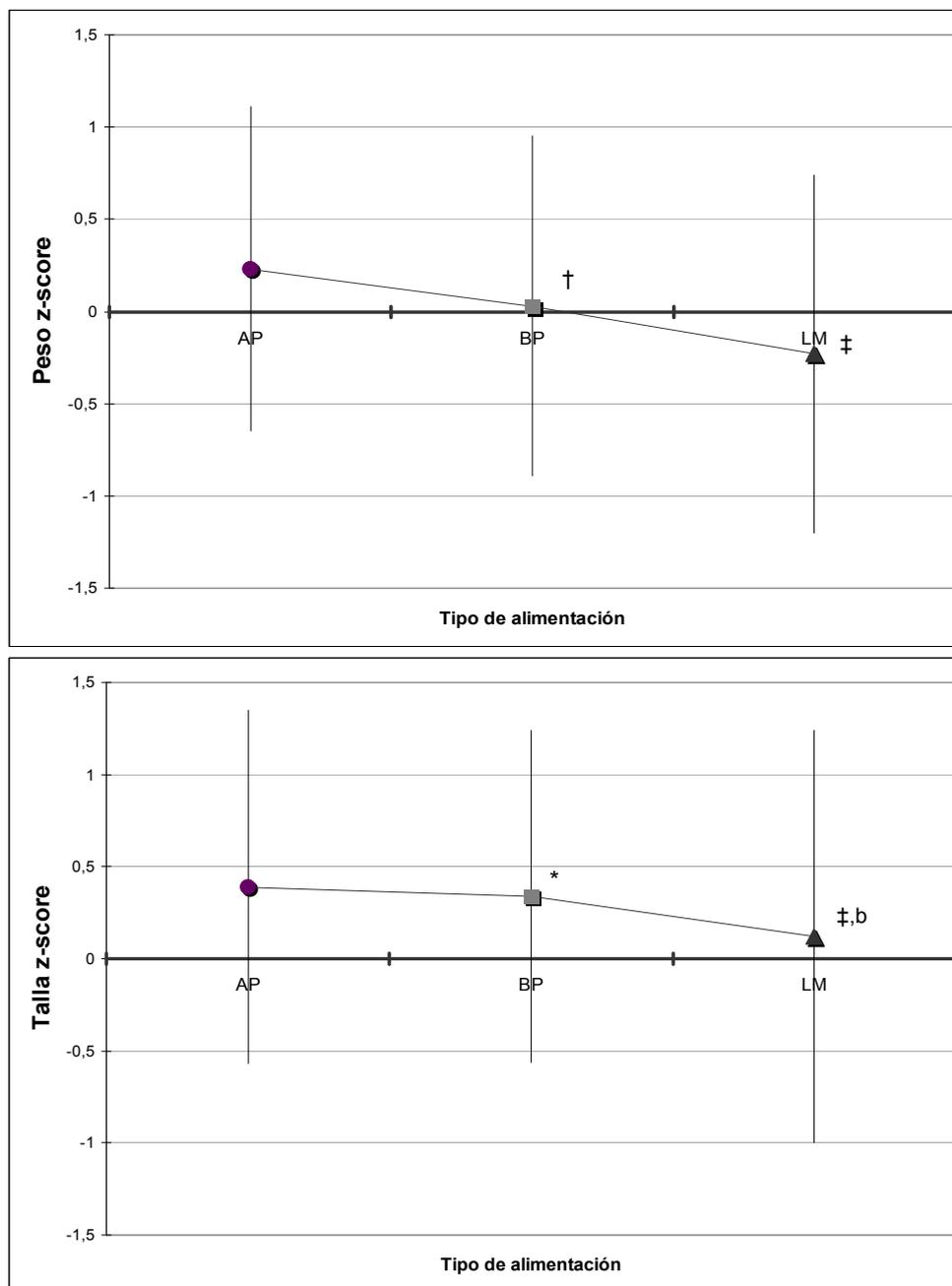
A los 6 meses, los niños presentaron los parámetros antropométricos de peso, longitud, IMC y SC significativamente mayores que las niñas ( $p < 0.001$  en todos los casos). Estas diferencias en las medidas antropométricas en función del género desaparecieron al estandarizar las medidas como z-score.

**Tabla 7. Estructura corporal a los 6 meses en función del tipo de alimentación.**

	AP	BP	LM
	Media (DS)	Media (DS)	Media (DS)
<b>Todos</b>			
Peso (Kg)	7.84 (0.87)	7.67 (0.86) <sup>*</sup>	7.44 (0.88) <sup>‡,b</sup>
Longitud (cm)	67.48 (2.25)	67.39 (2.08)	66.90 (2.59) <sup>†,a</sup>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	17.20 (1.46)	16.86 (1.50) <sup>†</sup>	16.60 (1.49) <sup>‡</sup>
SC (m <sup>2</sup> )	0.383 (0.026)	0.378 (0.025) <sup>*</sup>	0.371 (0.027) <sup>‡,b</sup>
<b>Niños</b>			
Peso (Kg)	8.18 (0.79)	7.97 (0.91) <sup>*</sup>	7.77 (0.89) <sup>‡</sup>
Longitud (cm)	68.62 (2.12)	68.08 (1.87)	67.82 (2.54)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	17.53 (1.42)	17.17 (1.56)	16.88 (1.59) <sup>†</sup>
SC (m <sup>2</sup> )	0.394 (0.023)	0.388 (0.026)	0.382 (0.027) <sup>‡</sup>
<b>Niñas</b>			
Peso (Kg)	7.54 (0.82)	7.39 (0.72)	7.18 (0.79) <sup>‡,a</sup>
Longitud (cm)	66.74 (2.11)	66.75 (2.07)	66.18 (2.39) <sup>a</sup>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	16.90 (1.43)	16.58 (1.38)	16.38 (1.37) <sup>†</sup>
SC (m <sup>2</sup> )	0.373 (0.025)	0.370 (0.022)	0.363 (0.025) <sup>†,a</sup>

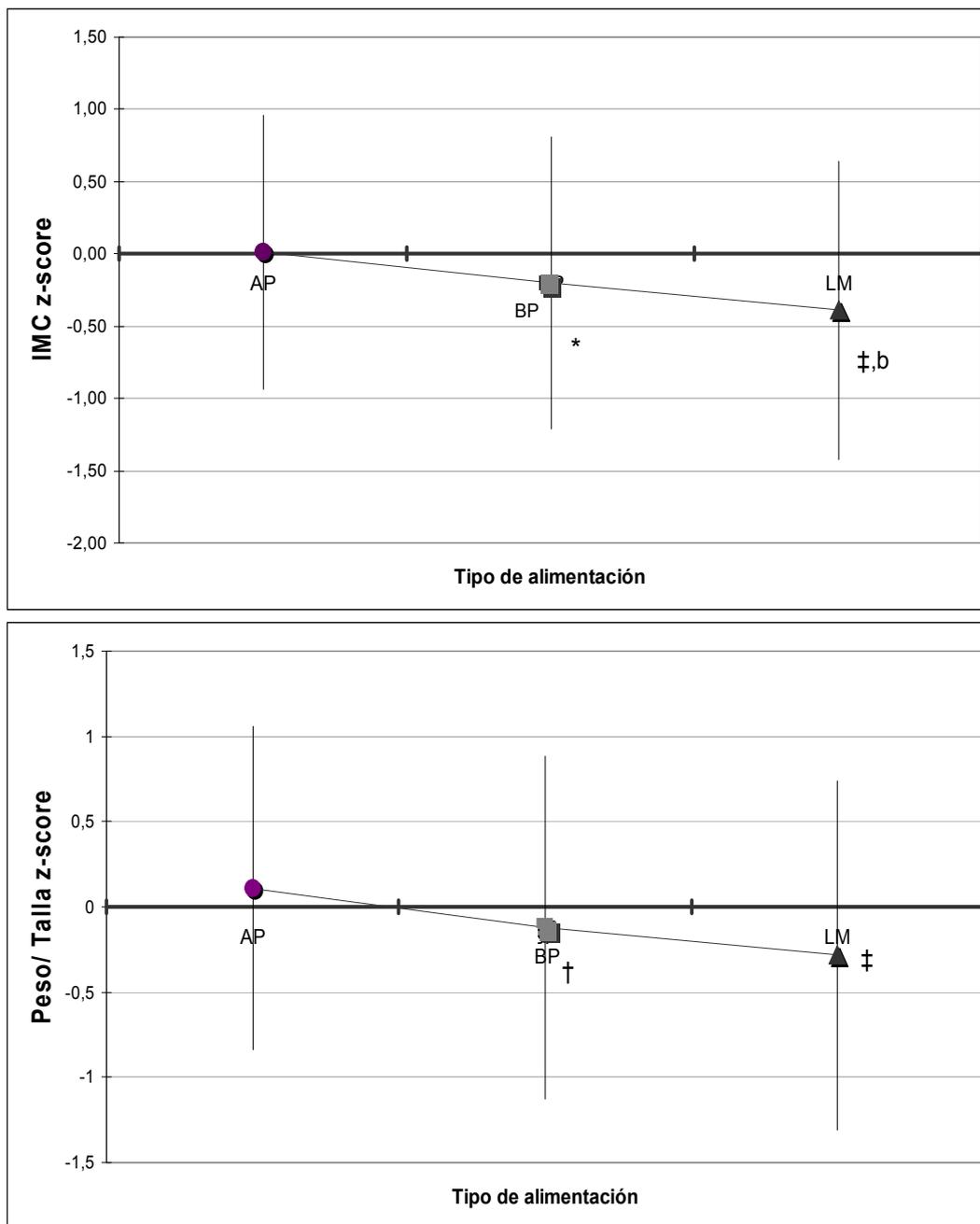
AP: fórmula con mayor contenido proteico, BP: fórmula con menor contenido proteico, LM: lactancia materna. IMC (Índice de masa corporal), SC (Superficie corporal). <sup>\*</sup>p<0.05, <sup>†</sup>p<0.01, <sup>‡</sup>p<0.001 vs AP; <sup>a</sup>p<0.05, <sup>b</sup>p<0.01, <sup>c</sup>p<0.001 vs BP.

**Figura 8a. Efecto de la carga proteica de la dieta sobre el peso (z-score) y la longitud (z-score) a los 6 meses.**



**Figura 8a.** Las barras muestran media  $\pm$  2DS. AP: fórmula con mayor contenido proteico, BP: fórmula con menor contenido proteico, LM: lactancia materna. \* $p < 0.05$ , † $p < 0.01$ , ‡ $p < 0.001$  vs AP; <sup>a</sup> $p < 0.05$ , <sup>b</sup> $p < 0.01$ , <sup>c</sup> $p < 0.001$  vs BP.

**Figura 8b. Efecto de la carga proteica de la dieta sobre el IMC (z-score) y peso/longitud (z-score) a los 6 meses.**



IMC: Índice de Masa Corporal. Las barras muestran media ( $\pm$  2DS). AP: fórmula con mayor contenido proteico, BP: fórmula con menor contenido proteico, LM: lactancia materna.  
\* $p < 0.05$ , † $p < 0.01$ , ‡ $p < 0.001$  vs AP; <sup>a</sup> $p < 0.05$ , <sup>b</sup> $p < 0.01$ , <sup>c</sup> $p < 0.001$  vs BP.

## 5.4 VOLUMEN RENAL EN FUNCIÓN DEL TIPO DE ALIMENTACIÓN

El tamaño absoluto y relativo del riñón era significativamente mayor entre los lactantes alimentados con la fórmula AP en comparación con los de la fórmula BP y los del grupo LM (Tabla 8). No se hallaron diferencias de tamaño renal absoluto ni relativo entre el grupo LM y el BP, excepto para la medida de longitud del riñón derecho.

El análisis global en función del género mostró que los niños presentaban valores significativamente mayores de tamaño renal absoluto que las niñas, como longitud del riñón derecho ( $p<0.01$ ), del riñón izquierdo ( $p<0.01$ ) y del volumen renal total ( $p<0.001$ ). Estas diferencias persistían al ajustar el volumen por la longitud ( $p<0.01$ ), pero desaparecían al ajustar el volumen renal por el peso y la SC.

**Tabla 8. Tamaño renal absoluto y corregido en función del género y el tipo de alimentación.**

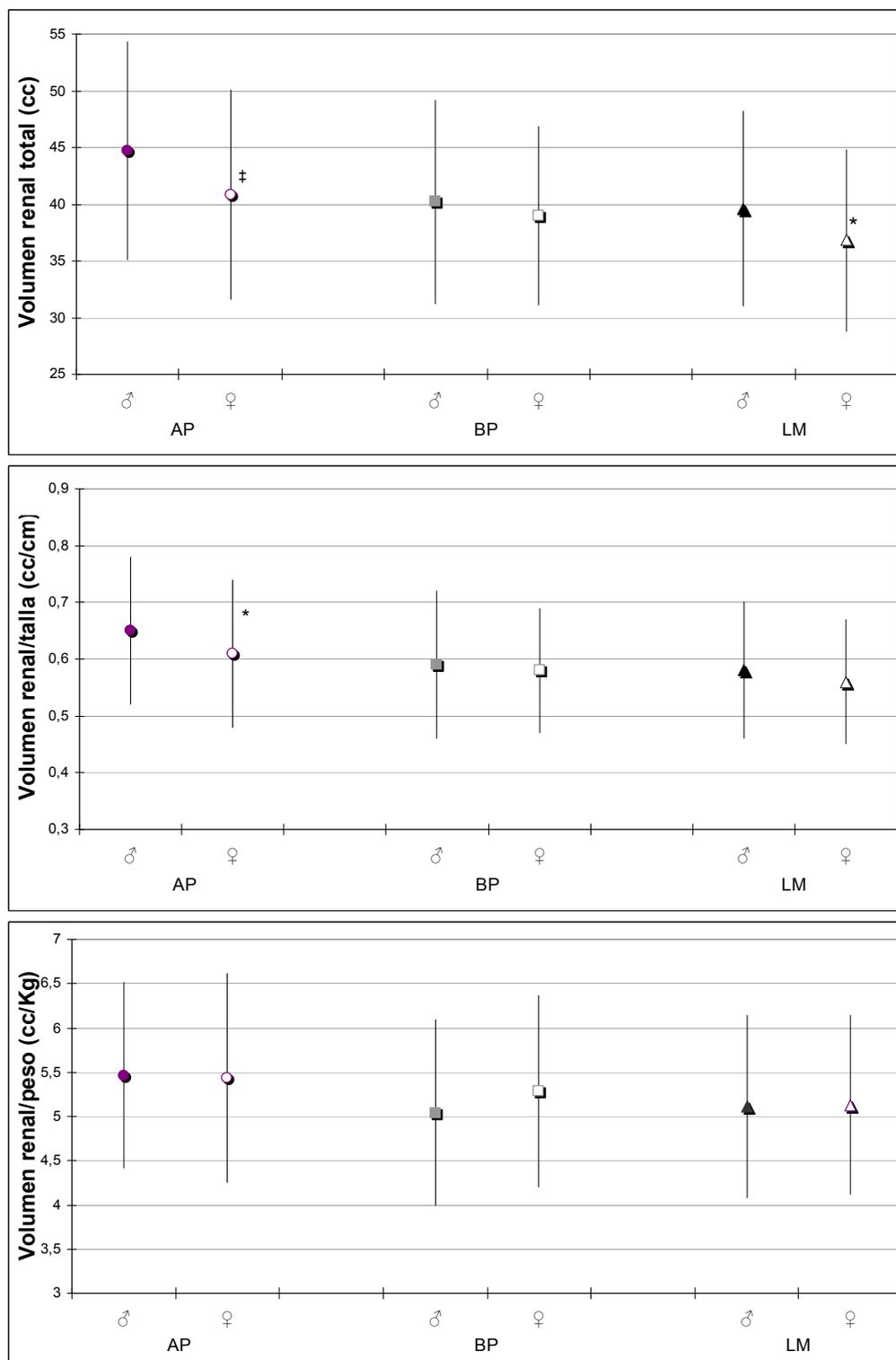
	AP		BP		LM	
	Media (DS)		Media (DS)		Media (DS)	
<b>Todos</b>						
Riñón D: longitud (cm)	5.60	(0.48)	5.46	(0.42) <sup>‡</sup>	5.36	(0.44) <sup>‡,a</sup>
Riñón IZ: longitud (cm)	5.70	(0.44)	5.48	(0.45) <sup>‡</sup>	5.45	(0.44) <sup>‡</sup>
Volumen renal (cm <sup>3</sup> )	42.64	(9.60)	39.56	(8.41) <sup>‡</sup>	38.05	(8.38) <sup>‡</sup>
Volumen renal/cm	0.63	(0.13)	0.59	(0.12) <sup>‡</sup>	0.57	(0.12) <sup>‡</sup>
Volumen renal/Kg	5.45	(1.12)	5.17	(1.07) <sup>†</sup>	5.12	(1.01) <sup>†</sup>
Volumen renal/m <sup>2</sup>	111.13	(22.70)	104.33	(20.87) <sup>‡</sup>	102.19	(20.07) <sup>‡</sup>
<b>Niños</b>						
Riñón D: longitud (cm)	5.68	(0.49)	5.47	(0.43) <sup>‡</sup>	5.47	(0.41) <sup>*</sup>
Riñón IZ: longitud (cm)	5.76	(0.45)	5.53	(0.48) <sup>‡</sup>	5.50	(0.42) <sup>‡</sup>
Volumen renal (cm <sup>3</sup> )	44.68	(9.63)	40.22	(8.97) <sup>‡</sup>	39.60	(8.60) <sup>‡</sup>
Volumen renal/cm	0.65	(0.13)	0.59	(0.13) <sup>‡</sup>	0.58	(0.12) <sup>‡</sup>
Volumen renal/Kg	5.46	(1.05)	5.04	(1.05) <sup>†</sup>	5.11	(1.03) <sup>*</sup>
Volumen renal/m <sup>2</sup>	113.22	(22.02)	103.31	(21.32) <sup>‡</sup>	103.45	(20.51) <sup>†</sup>
<b>Niñas</b>						
Riñón D: longitud (cm)	5.54	(0.46)	5.45	(0.42)	5.27	(0.45) <sup>‡,c</sup>
Riñón IZ: longitud (cm)	5.64	(0.44)	5.44	(0.41) <sup>‡</sup>	5.42	(0.45) <sup>‡</sup>
Volumen renal (cm <sup>3</sup> )	40.84	(9.24)	38.97	(7.86)	36.81	(8.02) <sup>‡,a</sup>
Volumen renal/cm	0.61	(0.13)	0.58	(0.11)	0.56	(0.11) <sup>‡</sup>
Volumen renal/Kg	5.44	(1.18)	5.29	(1.08)	5.13	(1.01) <sup>*</sup>
Volumen renal/m <sup>2</sup>	109.30	(23.20)	105.24	(20.48)	101.18	(19.75) <sup>†</sup>

AP: fórmula con mayor contenido proteico, BP: fórmula con menor contenido proteico, LM: lactancia materna. D: derecho. IZ: izquierdo. Volumen renal = volumen renal derecho + volumen renal izquierdo  
<sup>\*</sup>p<0.05, <sup>†</sup>p<0.01, <sup>‡</sup>p<0.001 vs AP; <sup>a</sup>p<0.05, <sup>b</sup>p<0.01, <sup>c</sup>p<0.001 vs BP.

Al estratificar los datos en función del género observamos que los niños del grupo AP tenían riñones significativamente mayores que los niños BP, mientras que en las niñas, la influencia del tipo de alimentación mostraba la misma tendencia sin adquirir significación estadística (Tabla 8). El test de interacción entre el tipo de fórmula y el género ( $p=0.095$ ) indica que podría producirse una respuesta renal a la ingesta proteica diferente en función del género, aunque no alcanza la significación estadística.

Al estratificar la muestra en función del tipo de alimentación, observamos que las diferencias en volumen renal total en función del género no se producían de igual manera en todos los grupos analizados, pues en el grupo AP los niños mostraron diferencias altamente significativas respecto a las niñas ( $<0.001$ ), mientras que en el grupo BP las diferencias en volumen renal total eran tan leves que no alcanzaron la significación estadística (Figura 9). De igual manera, al corregir el volumen renal por la longitud, las diferencias entre géneros en el grupo AP persistían ( $p<0.05$ ), mientras que no se observaron en el grupo BP (Figura 9). Al corregir el volumen renal por el peso corporal no se observó ninguna diferencia significativa entre géneros en ninguno de los grupos de alimentación (Figura 9).

Figura 9. Efecto del género sobre el volumen renal.



Las barras muestran media ( $\pm$  2DS). AP: fórmula con mayor contenido proteico, BP: fórmula con menor contenido proteico, LM: lactancia materna. \* $p < 0.05$ , ‡ $p < 0.001$  vs niños.

## 5.5 SUSTANCIAS NITROGENADAS Y PARÁMETROS DE FUNCIÓN RENAL SEGÚN EL TIPO DE ALIMENTACIÓN

Se comprobó que los lactantes alimentados con la fórmula con mayor contenido proteico presentaban niveles superiores en sangre de productos nitrogenados como urea, aminoácidos ramificados, urea/creatinina así como niveles superiores de osmolaridad urinaria que los alimentados con la fórmula BP (Tabla 9). Éstos, a su vez, tenían niveles de estos parámetros significativamente mayores que los lactantes del grupo LM.

**Tabla 9. Efecto de la ingesta proteica sobre sustancias nitrogenadas derivadas del metabolismo.**

	AP	BP	LM
	Media (DS)	Media (DS)	Media (DS)
Urea sérica (mg/dl)	28.88 (10.00)	17.72 (6.36) <sup>‡</sup>	12.81 (6.70) <sup>‡,c</sup>
AACR (µmol/l)	571.0 (173.9)	411.03 (106.1) <sup>‡</sup>	361.94 (119.6) <sup>‡,c</sup>
Urea/ Creatinina séricas	83.15 (42.82)	48.00 (23.22) <sup>‡</sup>	39.29 (24.08) <sup>‡,c</sup>
Osmolaridad orina (mmol/L)	428.0 (236.8)	313.74 (184.1) <sup>‡</sup>	178.19 (142.1) <sup>‡,c</sup>

AP: fórmula con mayor contenido proteico, BP: fórmula con menor contenido proteico, LM: lactancia materna, AACR: aminoácidos de cadena ramificada. \*p<0.05, †p<0.01, ‡p<0.001 vs AP; <sup>a</sup>p<0.05, <sup>b</sup>p<0.01, <sup>c</sup>p<0.001 vs BP

Los niveles de creatinina urinaria eran significativamente superiores en los 2 grupos de lactantes alimentados con fórmula en comparación con los del grupo LM (Tabla 10), aunque no se observaron diferencias significativas entre los grupos AP y BP (Tabla 10). Los valores de filtrado glomerular tampoco mostraron diferencias significativas entre los grupos alimentados con fórmula, y ambos fueron significativamente inferiores que los niveles de los lactantes del grupo LM (Tabla 10).

**Tabla 10. Efecto de la ingesta proteica sobre parámetros bioquímicos de función.**

	AP	BP	LM
	Media (DS)	Media (DS)	Media (DS)
Creatinina sérica (mg/dl)	0.385 (0.107)	0.398 (0.104)	0.359 (0.113) <sup>*,c</sup>
Creatinina urinaria (mg/dl)	24.64(18.13)	23.27 (18.02)	19.02 (17.12) <sup>†,c</sup>
FGe (mL/min 1.73m <sup>2</sup> )	86.97 (31.71)	82.93 (26,87)	94.50 (37.98) <sup>*,c</sup>
Urea sérica x FGe (g/ día)	36.34 (18.77)	21.73 (11.04)	16.84 (10.64) <sup>‡,c</sup>

AP: fórmula con mayor contenido proteico, BP: fórmula con menor contenido proteico, LM: lactancia materna, FGe: filtrado glomerular estimado. <sup>\*</sup>p<0.05, <sup>†</sup>p<0.01, <sup>‡</sup>p<0.001 vs AP; <sup>a</sup>p<0.05, <sup>b</sup>p<0.01, <sup>c</sup>p<0.001 vs BP

No se halló ninguna diferencia estadísticamente significativa de los parámetros de función renal según el género.

## **5.6 RELACIÓN DE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y NUTRICIONALES CON EL VOLUMEN RENAL**

Los parámetros antropométricos como el peso al nacimiento y el peso y la longitud a los 6 meses, mostraron una correlación positiva significativa con el volumen renal en ambos sexos (Tabla 11). Asimismo, se halló una relación directa entre la alimentación y el volumen renal, pues se hallaron correlaciones significativas con la ingesta proteica y la ingesta calórica (en lactantes alimentados con fórmula) (Tabla 11).

**Tabla 11. Correlaciones univariantes del volumen renal total (cm<sup>3</sup>) con la ingesta dietética y parámetros antropométricos.**

	Volumen total (cm <sup>3</sup> )	
	r	p
Ingesta proteica (g/ día)	0.236	<0.001
Ingesta proteica (g/ Kg·día)	0.116	<0.05
Ingesta energética (Kcal/ día)	0.124	<0.01
Peso al nacimiento (Kg)	0.214	<0.001
Peso a los 6 meses (Kg)	0.407	<0.001
Longitud 6 meses (cm)	0.380	<0.001

Valores *r* y *p* de la correlación de Pearson.

## 5.7 RELACIÓN DE LOS METABOLITOS NITROGENADOS Y LOS PARÁMETROS DE FUNCIÓN RENAL CON LA INGESTA PROTEICA

La mayor ingesta proteica se demuestra por las correlaciones significativas de la misma con los niveles de urea sérica, urea sérica/ creatinina, AACR y la osmolaridad urinaria (Tabla 12).

**Tabla 12. Relación de la ingesta proteica con metabolitos nitrogenados.**

	Ingesta proteica (g/ día)	
	r	p
Urea sérica (mg/dL)	0.540	<0.001
Urea sérica / creatinina sérica	0.449	<0.001
AACR $\mu\text{mol/L}$	0.437	<0.01
Osmolaridad urinaria (mmol/L)	0.253	<0.001

Valores  $r$  y  $p$  de la correlación de Pearson; AACR: aminoácidos de cadena ramificada.

Asimismo, al analizar la ingesta dietética de los lactantes alimentados con fórmula artificial, se observa una leve correlación positiva estadísticamente significativa entre la ingesta proteica a los 6 meses y la función renal, medida como FGe. La ingesta proteica y la estimación del aclaramiento nitrogenado total (medido por el producto urea sérica x FGe) muestran una alta correlación (Tabla 13).

**Tabla 13. Relación entre la ingesta proteica y parámetros de función renal.**

	Ingesta proteica (g/ día)	
	r	p
Creatinina urinaria (mg/dL)	0.039	NS
FGe (mL/min 1.73m <sup>2</sup> )	0.037	NS
Urea sérica x FGe (g/ día)	0.461	<0.001

Valores *r* y *p* de la correlación de Pearson; FGe: filtrado glomerular estimado.

El cociente urea/ creatinina y la osmolaridad urinaria se correlacionaron positivamente con el volumen renal, mientras que la creatinina sérica lo hizo de forma inversa (Tabla 14).

**Tabla 14. Relación entre los metabolitos nitrogenados y el volumen renal.**

	Volumen renal	
	R	p
Urea sérica (mg/dL)	0.017	NS
Urea sérica/ creatinina sérica	0.092	<0.05
Osmolaridad urinaria (mmol/L)	0.097	<0.05

Valores *r* y *p* de la correlación de Pearson.

Además de la correlación existente entre los metabolitos nitrogenados y el volumen renal, hallamos una leve correlación positiva entre los parámetros de estimación de la función renal (FGe y urea sérica x FGe) y el volumen renal (Tabla 15).

**Tabla 15. Relación parámetros de función renal con el volumen renal.**

	Volumen renal	
	r	p
Creatinina urinaria (mg/dL)	0.004	NS
Creatinina sérica (mg/dL)	-0.152	<0.001
FGe (mL/min 1.73m <sup>2</sup> )	0.161	<0.001
Urea sérica x FGe (g/ día)	0.114	<0.01

Valores *r* y *p* de la correlación de Pearson; FGe: filtrado glomerular estimado.

## 5.8 EFECTO DE LA INGESTA NUTRICIONAL SOBRE EL VOLUMEN RENAL

Los análisis de regresión lineal muestran que el hecho de haber sido alimentado con una fórmula con mayor contenido proteico

produce un incremento del volumen renal de  $2.29\text{cm}^3$  (IC 95%: 0.90, 3.68) en relación a haber sido alimentado con una fórmula con menor contenido proteico (Tabla 16).

Los modelos de regresión en que se valoró el efecto de la ingesta calórica sobre el volumen renal, mostraron que el efecto de ésta quedó anulado por el resto de variables confusoras, como son peso, longitud y fórmula de estudio.

**Tabla 16. Efecto del tipo de alimentación y el filtrado glomerular sobre el volumen renal a los 6 meses.**

	$\beta$	(Max, min) 95%CI	p	$r^2$ corregida
Fórmula AP vs. BP	2.29	(0.90, 3.68)	<0.01	0.25
Longitud a los 6m (cm)	0.78	(0.34,1.21)	<0.001	
Peso a los 6m (500g)	1.48	(0.94, 2.01)	<0.001	
FGe (ml/min $1.73\text{m}^2$ )	0.05	(0.02, 0.07)	<0.001	

AP: fórmula con mayor contenido proteico, BP: fórmula con menor contenido proteico. Modelo ajustado por edad y país. Género, antropometría al nacimiento y lactancia materna no tienen efecto sobre el volumen renal a los 6 meses.

Se constata un efecto significativo de la ingesta proteica en el tamaño del riñón, incluso incluyendo el género, variables antropométricas y FGe en la regresión lineal como covariables. Así, por cada gramo de proteína ingerida por día, se predice un aumento del volumen renal total de 0.153cm<sup>3</sup> (IC 95%: 0.027, 0.278) (Tabla 17).

**Tabla 17. Efecto de la ingesta proteica y el filtrado glomerular sobre el volumen renal a los 6 meses.**

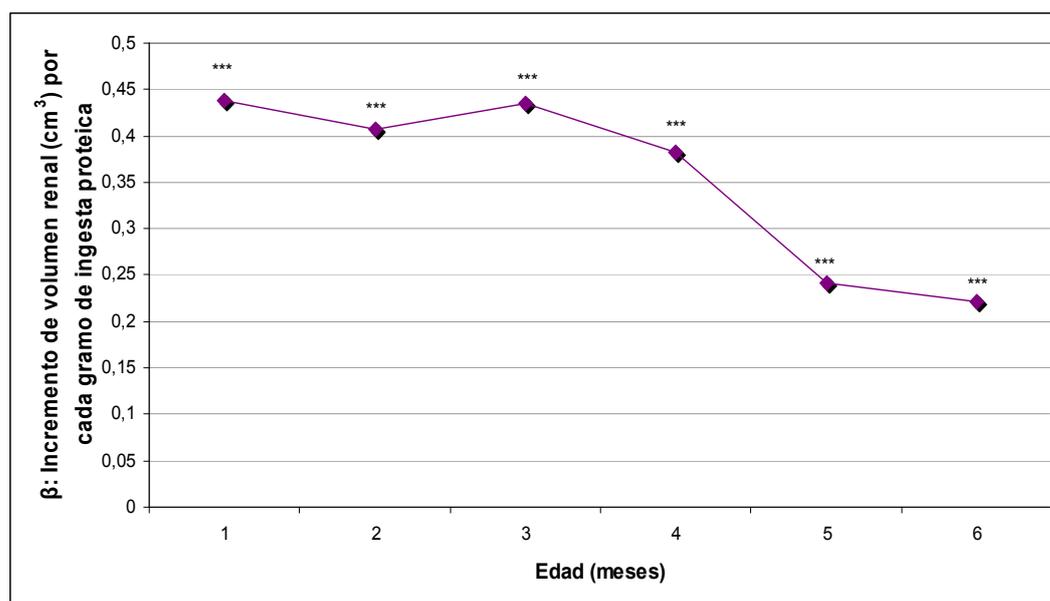
Variables con efecto sobre el volumen renal total (n=423)				
	$\beta$	(Max, min) 95%CI	p	r <sup>2</sup> corregida
Ingesta proteica a los 6 meses (g/ día)	0.153	(0.027, 0.278)	<0.05	0.25
Longitud a los 6m (cm)	0.87	(0.40, 1.34)	<0.001	
Peso a los 6m (500 g)	1.28	(0.68, 1.89)	<0.05	
FGe (ml/min 1.73m <sup>2</sup> )	0.04	(0.004, 0.074)	<0.05	

FGe: filtrado glomerular estimado; modelo ajustado por edad, país, peso al nacimiento y género.

Todos los modelos de regresión que incluyen la ingesta proteica (g/día) a las diferentes edades en que ésta fue registrada (a los

meses de vida 1, 2, 3, 4, 5 y 6), muestran que dicha ingesta proteica tiene un efecto estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ) sobre el tamaño renal a los 6 meses de edad (Figura 10).

**Figura 10. Efecto de la ingesta proteica durante los primeros meses de vida sobre el volumen renal a los 6 meses.**



**Figura 10.** Efecto  $\beta$  de la ingesta proteica de 1 a 6 meses de edad sobre el volumen renal a los 6 meses. Cada efecto  $\beta$  es el resultado de una regresión lineal en que se incluyen la longitud del bebé, el género y el país de origen como variables de ajuste.

La ingesta proteica de los 4 primeros meses de vida muestra un efecto sobre el volumen renal a los 6 meses superior al que muestran la ingesta proteica de los 5 y 6 meses. Así, por cada gramo que aumenta la ingesta proteica a los 3 meses, se predice un aumento en el volumen renal de  $0.44 \text{ cm}^3$ , mientras que por

cada gramo que aumenta la ingesta proteica a los 6 meses se predice un aumento en el volumen renal de  $0.22 \text{ cm}^3$ .

## **5.9 EFECTO DE LA INGESTA PROTEICA SOBRE LOS DIFERENTES PARÁMETROS DEL EJE IGF-1**

Los valores del IGF-1 total y libre, así como de su proteína transportadora IGFBP-3 fueron efectivamente superiores entre los niños alimentados con fórmula AP comparados con los BP y los LM. A su vez, los lactantes del grupo BP mostraron valores significativamente mayores que los LM. Los valores de la proteína transportadora IGFBP-2 mostraron una relación inversa con la ingesta proteica, presentando el grupo de lactancia materna los valores superiores y el grupo AP los niveles más bajos (Tabla 18).

El IGF-1 total se correlacionó de forma directa con la ingesta proteica ( $r=0.231$ ,  $p<0.05$ ) y consistentemente, IGFBP-2 lo hizo de forma inversa ( $r=-0.349$ ,  $p<0.01$ ).

**Tabla 18. Valores de los diferentes parámetros del eje IGF-1 según el tipo de alimentación.**

	AP	BP	LM
	Media (DS)	Media (DS)	Media (DS)
IGF-1 total (ng/ml)	58.31 (43.49)	43.53 (34.47) <sup>‡</sup>	26.06 (25.94) <sup>‡c</sup>
IGF-1 libre (ng/ml)	0.78 (0.60)	0.59 (0.48) <sup>‡</sup>	0.44 (0.46) <sup>‡b</sup>
IGFBP-2 (ng/ml)	835 (364)	1145 (416) <sup>‡</sup>	1420 (516) <sup>‡c</sup>
IGFBP-3 (ng/ml)	3023 (716)	2974 (683) <sup>‡</sup>	2480 (664) <sup>‡a</sup>

AP: fórmula con mayor contenido proteico, BP: fórmula con menor contenido proteico, LM: lactancia materna.

\*p<0.05, †p<0.01, ‡p<0.001 vs AP; <sup>a</sup>p<0.05, <sup>b</sup>p<0.01, <sup>c</sup>p<0.001 vs BP

## 5.10 RELACIÓN DEL IGF-1 CON EL CRECIMIENTO CORPORAL

Los análisis de correlación mostraron que todas las medidas antropométricas se relacionaban con el eje IGF-1. Así, en ambos géneros, peso, longitud e IMC se correlacionaban de forma directa con el IGF-1 total, el IGF-1 libre y la IGFBP-3 y de forma indirecta con IGFBP-2. Al estandarizar estas medidas antropométricas como z-score observamos que las correlaciones no solo permanecían estadísticamente significativas, sino que para gran parte de las variables aumentaban (Tabla 19).

**Tabla 19. Correlación de las medidas antropométricas con los niveles de IGF-1.**

	IGF-1 total (ng/ml)	IGF-1 libre (ng/ml)	IGFBP-2 (ng/ml)	IGFBP-3 (ng/ml)
Peso (Kg)	0.229 <sup>‡</sup>	0.211 <sup>‡</sup>	-0.246 <sup>‡</sup>	0.248 <sup>‡</sup>
Longitud (cm)	0.100 <sup>†</sup>	0.099 <sup>†</sup>	-0.124 <sup>†</sup>	0.125 <sup>†</sup>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0.218 <sup>‡</sup>	0.196 <sup>‡</sup>	-0.222 <sup>‡</sup>	0.220 <sup>‡</sup>
Peso z-score	0.287 <sup>‡</sup>	0.271 <sup>‡</sup>	-0.232 <sup>‡</sup>	0.314 <sup>‡</sup>
Longitud z-score	0.158 <sup>‡</sup>	0.160 <sup>‡</sup>	-0.102 <sup>†</sup>	0.192 <sup>‡</sup>
Peso/ longitud z-score	0.239 <sup>‡</sup>	0.214 <sup>‡</sup>	-0.211 <sup>‡</sup>	0.245 <sup>‡</sup>
IMC z-score	0.237 <sup>‡</sup>	0.213 <sup>‡</sup>	-0.211 <sup>‡</sup>	0.244 <sup>‡</sup>

Cada casilla expresa los valores *r* y *p* de la correlación de Pearson. Significación del test de correlación: \**p*<0.05, †*p*<0.01, ‡*p*<0.001

## 5.11 RELACIÓN DEL TAMAÑO Y LA FUNCIÓN RENALES CON LOS PARÁMETROS DEL EJE IGF-1

El IGF-1 y sus proteínas transportadoras mostraron asociación con el volumen del riñón a los 6 meses. El IGF-1 total y el IGF-1 libre se correlacionaron significativamente de forma directa con el volumen renal total, mientras que IGFBP-2 lo hizo de forma inversa (Tabla

20). IGF-1 libre mostró una leve correlación con el FGe ( $R=0.115$ ,  $P<0.01$ ).

**Tabla 20. Relación del IGF-1 y sus proteínas transportadoras con el volumen renal.**

	Volumen renal (cm <sup>3</sup> )	
	r	p
IGF-1 total (ng/ml)	0.140	<0.01
IGF-1 libre (ng/ml)	0.192	<0.001
IGFBP-2 (ng/ml)	-0.208	<0.001
IGFBP-3 (ng/ml)	0.067	NS

Valores  $r$  y  $p$  de la correlación de Pearson.

## **5.12 EFECTO DE LA INGESTA PROTEICA MEDIADO POR EL IGF-1 SOBRE EL VOLUMEN RENAL**

Los modelos de regresión muestran que el IGF-1 tiene un efecto significativo sobre el crecimiento del riñón aun habiendo incluido en el modelo la fórmula de estudio, que a su vez, muestra también un efecto significativo sobre el tamaño renal. El modelo de regresión lineal muestra que la fórmula de estudio, el IGF-1 y la longitud del

niño predecirían un 23% del tamaño renal a los 6 meses de edad (Tabla 21).

**Tabla 21. Efecto de la ingesta proteica y el IGF-1 total sobre el volumen renal.**

Variables con efecto en el volumen renal (cm <sup>3</sup> )				
	$\beta$	(Max, min) 95%CI	p	r <sup>2</sup> corregida
Fórmula AP vs. BP	2.30	(0.82, 3.77)	=0.002	0.23
Longitud a los 6m (cm)	1.37	(1.05, 1.69)	<0.001	
IGF-1 total (ng/ml)	0.02	(0.00, 0.04)	=0.01	

Modelos ajustados por edad, país, peso al nacimiento y género. AP: fórmula con mayor contenido proteico, BP: fórmula con menor contenido proteico.





## 6. DISCUSIÓN

---

### 6.1 JUSTIFICACIÓN DE LA METODOLOGÍA UTILIZADA.

El European Childhood Obesity Project es un ensayo clínico cuyo principal objetivo era detectar cambios en la antropometría perdurables en el tiempo por efecto de la ingesta proteica precoz (12). Como parte de este estudio, se valoró la influencia de la intervención nutricional sobre el tamaño y el funcionalismo renal.

Gran parte de la bibliografía en relación a programación metabólica se basa en datos obtenidos de estudios de cohorte poblacionales que muestran resultados que pueden estar influidos por variables locales. Hasta el momento, este es el primer ensayo clínico controlado que analiza el efecto de la ingesta proteica sobre el crecimiento corporal y el tamaño y el funcionalismo renales en una gran muestra de personas sanas. El ensayo clínico evita los sesgos de observación, y su diseño multinacional hace que los

resultados sean extrapolables a la población europea, eliminando posibles sesgos producidos por factores genéticos locales.

Existen pocos ensayos clínicos nutricionales sobre lactantes sanos, dada la complejidad de su diseño y el elevado coste de su realización. El poder analizar el efecto que puede tener una intervención dietética general sobre la función y el desarrollo renal parecía de un elevado interés sanitario, por su posible repercusión en las recomendaciones generales para la elaboración de fórmulas infantiles.

Por otra parte, se consideró que el seguimiento de un grupo control de lactancia materna, aun siendo una simple observación (independiente de la randomización) confería un interés especial al ensayo, pues la lactancia materna se considera el patrón de oro (“*Gold Standard*”) de la alimentación infantil (109). La leche humana se utiliza como patrón para la optimización en la formulación de las leches infantiles, que se encuentran en constante evolución. Asimismo, se considera que la lactancia materna confiere el desarrollo fisiológico normal, siendo el crecimiento y desarrollo de los niños alimentados con leche humana la referencia de salud para los lactantes alimentados con fórmulas artificiales.

Mediante la randomización de los participantes se obtuvieron 2 muestras homogéneas de lactantes de características antropométricas (basales) y socioeconómicas similares. En el grupo de lactancia materna se observó una mayor proporción de madres y padres con nivel educativo alto en comparación con los de los lactantes alimentados con fórmula, así como una menor proporción de madres solteras. Ambos factores han sido ampliamente descritos en la literatura reciente como características sociodemográficas asociadas a la lactancia materna (110). Por otra parte, en el grupo observacional con LM se produjo un elevado número de pérdidas debido al abandono de la lactancia materna exclusiva durante los 3 primeros meses de vida. El porcentaje de pérdidas (23%) entre los lactantes randomizados a una de las 2 fórmulas de estudio se considera aceptable, pues se produjo de forma homogénea, no pudiéndose atribuir el motivo de exclusión a las fórmulas de estudio (111). El éxito en la randomización y el seguimiento, así como el diseño multicéntrico del estudio, refuerzan la potencia de nuestros resultados.

Por otra parte, el hecho de que el objetivo principal del estudio general no fuese la valoración de la función renal, supone la principal limitación de nuestro estudio, pues no se incluyeron en su

diseño medidas de función renal más fiables, como son las extraídas de muestras de orina de 24h. En lactantes, al no controlar la micción, estas medidas requerirían una intervención invasiva, como es el sondaje vesical. Dicha intervención no estaría justificada tratándose de lactantes sanos, y las cuestiones éticas se verían seriamente comprometidas.

## **6.2 INGESTA PROTEICA Y CALÓRICA DURANTE LOS 6 PRIMEROS MESES.**

A pesar de la introducción de la alimentación complementaria entre los 4 y 6 meses de vida (112), el efecto de la intervención dietética se mantuvo durante los 6 primeros meses, con ingestas de proteína menores entre los lactantes del grupo BP, por lo que el efecto de las proteínas sobre la función renal pudo analizarse con garantías. El consumo energético fue igual en ambos grupos hasta los 5 meses, y únicamente se hallaron diferencias en el consumo de energía a los 6 meses de vida, siendo el grupo BP el que lo tenía más elevado. Ésta diferencia en el consumo de energía a los 6 meses es el reflejo del consumo de un volumen de fórmula algo

incrementado (datos no mostrados), que podría atribuirse a un efecto saciante menor de la fórmula con menor contenido proteico.

La ingesta de energía diaria total y por unidad de peso era adecuada en relación a las necesidades de la población según el comité de expertos de la FAO/WHO/UNU (Food and Agriculture Organization/ World Health Organization/United Nations University) (113). La ingesta proteica de ambos grupos fue igual o superior a la ingesta recomendada (por Kg de peso y día). Pese a que la composición proteica de las fórmulas se encontraba dentro del rango indicado por las Directrices Europeas para la composición de fórmulas comerciales (94), los niños del grupo AP en el rango superior de ingesta a los 6 meses, hicieron ingestas de proteína ( $23.6 \pm 5.7$  g/ día) cercanos a los niveles máximos de normalidad (26g/ día) (113). Estos datos ponen en evidencia la necesidad de revisión de las Directrices Europeas para composición nutricional de fórmulas infantiles comerciales, si se considera que las recomendaciones se basan en la composición proteica de la leche humana.

En nuestro estudio no se obtuvieron datos de las ingestas del grupo con lactancia materna, por la dificultad metodológica adicional que esto suponía para el estudio. Datos publicados del estudio

DARLING (66) muestran una ingesta proteica de los lactantes alimentados con leche materna de 8.1g/día y 1.06g/Kg·día a los 6 meses. Asumiendo estos datos en nuestra muestra, situaría la ingesta proteica del grupo LM levemente por debajo de la ingesta del grupo BP, lo que nos permitiría estratificar los tres grupos (AP, BP y LM) de forma decreciente.

### **6.3 EFECTO DE LA INGESTA PROTEICA EN EL CRECIMIENTO CORPORAL.**

En nuestro estudio hemos demostrado el efecto de la ingesta proteica sobre los parámetros de crecimiento corporal a los 6 meses. Niños con similar ingesta energética mostraron un peso y un IMC superior si habían sido alimentados con una dieta más rica en proteína hasta los 6 meses. Sin embargo, la ingesta proteica no tuvo ninguna influencia sobre la talla, mostrando que las variaciones en la ingesta no suponían un efecto deletéreo sobre el crecimiento y confirmando sus márgenes de seguridad para el desarrollo. Como era previsible por estudios anteriores (114), ambos grupos alimentados con fórmula artificial mostraron valores

de crecimiento corporal mayores a los del grupo de lactancia materna.

Estos datos son consistentes con estudios llevados a cabo en animales. Murray y colaboradores (73) estudiaron en ratas el efecto de dietas con diferente rango de proteínas (alta, normal y baja) y encontraron diferencias significativas entre los grupos en la ganancia ponderal y el peso corporal a los 3, 7 y 14 días de intervención nutricional.

La hipótesis de que una mayor ingesta proteica durante la primera infancia puede incrementar el riesgo de obesidad posterior partía de estudios observacionales en que la lactancia materna se asociaba a un menor riesgo de obesidad (10;114;115). Se sabe que las fórmulas infantiles contienen una mayor proporción de proteínas que la leche humana (116) y diversos estudios muestran ingestas de proteína superiores entre los lactantes alimentados con fórmula en comparación con los alimentados con leche humana (66). Se ha observado que la lactancia artificial promueve una ganancia ponderal más rápida durante el primer año de vida (66). A su vez, la rápida ganancia ponderal en lactantes nacidos con bajo peso para su edad gestacional se ha asociado en numerosos

estudios a un mayor riesgo de obesidad posterior (117;118). Más aun, en un estudio sobre 20 lactantes sanos (nacidos a término), seguidos de los 4 a los 6 meses de vida, se correlacionó la ingesta proteica con la ganancia ponderal (119).

Diversos estudios han relacionado la ingesta proteica en la primera infancia con un incremento del IMC o de la masa grasa posteriores. En el estudio DONALD (DOrtmund Nutritional and Longitudinally Designed), observaron un mayor IMC y una mayor proporción de masa grasa a los 7 años asociados a un mayor consumo de proteína durante el segundo año de vida (120). Rolland-Cachera y colaboradores observaron que el único nutriente de la dieta de los 2 años que se correlacionaba a los 8 años con el IMC y la adiposidad (medida del pliegue subescapular) eran las proteínas (121). Por otra parte, este trabajo sugirió que una mayor ingesta proteica durante los 2 primeros años de vida podría estimular un rebote adiposo precoz (anterior a los 5 años). El rebote adiposo es un segundo aumento en la curva del IMC, que ocurre de forma fisiológica entre los 5 y 7 años (122). Un rebote adiposo precoz refleja una ganancia ponderal acelerada y se asocia a un mayor sobrepeso posterior (121;123). Gunther y colaboradores sin

embargo, no pudieron reproducir los resultados de Rolland-Cachera, pues no hallaron una asociación entre la ingesta proteica durante el segundo año de vida y el inicio del rebote adiposo (124).

Estas diferencias en la estructura corporal en función de la ingesta proteica halladas en nuestra muestra de estudio se mantuvieron como mínimo hasta los 2 años, como muestran los resultados globales del proyecto EU Childhood Obesity Project recientemente publicados (69), demostrando que una mayor ingesta proteica durante el primer año de vida puede ejercer una programación metabólica incrementando el riesgo de obesidad posterior. El seguimiento que se lleva a cabo actualmente de la muestra de estudio, permitirá dilucidar si diferentes ingestas proteicas durante el primer año de vida pueden influir en el inicio del rebote adiposo y si la ingesta proteica y/o el inicio del rebote adiposo predicen el riesgo de obesidad o sobrepeso a los 8 años de vida.

## **6.4 EFECTO DE LA INGESTA PROTEICA SOBRE EL TAMAÑO RENAL**

Las proteínas de la dieta pueden producir una sobrecarga funcional renal que ocasione una respuesta de hiperfiltración e hiperplasia renal. Este proceso se ha demostrado en estudios animales (67). En humanos con patología renal establecida suelen aconsejarse dietas con restricción proteica para evitar la sobrecarga funcional (125). Se sabe que dietas de elevado contenido proteico son capaces de someter al organismo a un estrés metabólico por los productos nitrogenados derivados, pudiendo llegar a producir cambios estructurales (126). La idea de que variaciones en la ingesta, contenidas dentro de las recomendaciones generales de la alimentación del lactante sano, puedan llegar a ocasionar cambios en el volumen global del riñón es nueva. En nuestro estudio hemos analizado este efecto.

El tamaño renal de los niños se relacionó de forma directa con la ingesta proteica. A mayor ingesta, mayor volumen renal. Aunque todos los lactantes de nuestras series tenían un volumen renal total normal comparado con datos previamente publicados (127-129), la

magnitud de la diferencia entre AP y los otros dos grupos (BP y LM, que eran similares) era relevante, alcanzando cifras del 10%.

Se podría especular que una mayor ingesta calórica, podría ser la responsable del mayor crecimiento general y con ello el mayor crecimiento renal. Sin embargo, se demuestra que este efecto es independiente de la ingesta energética, pues ambos grupos alimentados con fórmula infantil ingerían las mismas calorías, y aunque se halló una correlación significativa entre las calorías ingeridas y el volumen renal, en los modelos de regresión lineal la energía perdía su efecto en presencia de variables antropométricas.

Estos datos son consistentes con estudios previos llevados a cabo en modelos animales. En el estudio en ratas de Murray y colaboradores (73) previamente comentado, encontraron diferencias de crecimiento renal entre los grupos alimentados con dietas con diferente carga proteica a los 3, 7 y 14 días de intervención nutricional. Este efecto se ha observado también en ratas gestantes sometidas a dieta hipoproteica, cuya descendencia

tenía riñones con un menor número de glomérulos en comparación a las que habían ingerido una dieta normoproteica (130).

Hemos comprobado en nuestra muestra de estudio que la ingesta proteica aumenta el crecimiento corporal, principalmente la ganancia ponderal, y este incremento del crecimiento corporal global se acompaña de crecimiento renal. Aun así, el hecho de que ajustando el volumen renal por peso, longitud y SC se mantengan las diferencias en tamaño renal entre grupos de alimentación, indica que la ingesta proteica ejerce un efecto sobre el crecimiento renal independiente del crecimiento corporal.

Nuestros hallazgos corroboran la hipótesis de Schmidt et al. (65), en que se observaron diferencias significativas en el crecimiento renal a los 3 meses entre los lactantes alimentados exclusivamente con fórmula infantil, de forma mixta (fórmula infantil y leche materna) y los alimentados exclusivamente con lactancia materna. Estos resultados sugerían que las diferencias halladas en el tamaño renal podrían deberse a las diferentes cargas proteicas de las fórmulas infantiles y la leche materna, aunque podrían existir factores confusores no dependientes de la carga proteica, sino de las características intrínsecas de la leche humana.

## **6.5 DIFERENCIAS EN EL TAMAÑO RENAL EN FUNCIÓN DEL GÉNERO**

Numerosos estudios han discutido las posibles diferencias en el volumen renal en función del género, con conclusiones contradictorias. Los niños cuentan en general con un volumen renal absoluto mayor que las niñas. Sin embargo, cuando el volumen renal se ajusta por variables antropométricas, aparece la controversia. En la cohorte del estudio *Generation R*, se constató un volumen renal absoluto significativamente mayor entre los niños a los 6 meses de vida (en una muestra de más de 700 lactantes) (131). Dinkel (100), en un estudio transversal sobre 325 niños de 3 días a 15 años de edad, no halló diferencias en el volumen renal que no fuesen las debidas al tamaño corporal global. Contrariamente, Schmidt et al (132), en su estudio longitudinal con 717 lactantes de 3 a 18 meses de vida observaron diferencias entre géneros ajustando por peso, por longitud y por SC a los 0 y 3 meses; pero estas diferencias desaparecían a los 18 meses. Resultados similares en cuanto al seguimiento longitudinal de la muestra, se reproducen en el grupo de *Generation R*, pues

observaron diferencias entre géneros al tercer trimestre de gestación y a los 6 meses (sin tener en cuenta las variables antropométricas), pero estas diferencias se veían diluidas a los 2 años (131). En este estudio se sugirió que mecanismos hormonales podrían interferir en un crecimiento renal más pronunciado entre los niños durante la gestación, como su mayor nivel de testosterona en esta fase (131); así, éste podría ser un mecanismo por el cual ambos grupos han hallado diferencias significativas entre géneros en el tercer trimestre de gestación, al nacimiento y a los 3 meses, pero no posteriormente.

En nuestras series, los niños mostraron tener riñones más grandes que las niñas en todos los grupos de alimentación para las variables de longitud renal, volumen total y volumen/longitud. Sin embargo, observamos que las diferencias entre géneros desaparecían al ajustar el tamaño renal total por el peso o la SC. Puesto que nuestra intervención nutricional tiene un efecto claro sobre el peso y la SC, pero no sobre la longitud, podríamos especular que estas diferencias no halladas entre géneros al ajustar por peso o SC, podrían haberse visto modificadas por el efecto de nuestra intervención.

## **6.6 DIFERENCIAS EN LA RESPUESTA A LA INGESTA PROTEICA EN FUNCIÓN DEL GÉNERO**

Varios trabajos han sugerido que puede producirse un crecimiento renal diferenciado en función del género en respuesta a diferentes estímulos, como la ingesta proteica.

En un estudio en ratas (133) sometidas a una dieta normo o hiperproteica, se comprobó que los machos con la dieta hiperproteica tenían un crecimiento mantenido del tamaño renal, consistente con una respuesta hipertrófica (ligada al IGF-1) e hiperplásica (ligada a un incremento de la carga renal). En cambio, las hembras, aunque mostraron una respuesta hipertrófica inicial no sufrieron un incremento del tamaño renal mantenido en el tiempo.

En el estudio de Schmidt sobre lactantes sanos (65), se observaron respuestas a la dieta artificial de menor intensidad entre las niñas en comparación con los niños. Mientras que las diferencias en el volumen renal eran del 6% entre las niñas alimentadas con lactancia materna y fórmula infantil, los niños mostraban diferencias en tamaño renal que alcanzaban el 16% entre los diferentes tipos de alimentación.

Nuestro ensayo clínico confirma una respuesta género-dependiente a la ingesta proteica, dado que el efecto de la ingesta proteica sobre el crecimiento renal es más pronunciado en los niños que en las niñas. Mientras que en los niños, las diferencias en tamaño renal entre los grupos de alimentación son de mayor magnitud y significativas, en las niñas se observa una tendencia creciente, pero que no alcanza la significación estadística. Estas respuestas diferenciadas en función del género, no aparecen en las variaciones antropométricas globales generadas por la dieta más rica en proteínas, donde los cambios se producen con igual intensidad en niños y niñas. En el trabajo de Schmidt et al. (65), se propuso un mecanismo hormonal basado en la influencia de los esteroides sexuales que pudiera actuar de una forma selectiva sobre el desarrollo del riñón. De todas formas esta respuesta diferente, evaluada según el género, debería ser explorada de una forma más completa en estudios posteriores, utilizando un diseño longitudinal que nos permitiera ver este efecto a lo largo del crecimiento.

## **6.7 RELACIÓN ENTRE EL TAMAÑO CORPORAL Y EL VOLUMEN RENAL.**

El tamaño renal se encuentra en relación con el crecimiento corporal desde la gestación.

En los últimos años se ha observado que el peso al nacimiento es un predictor del tamaño renal, y el peso al nacimiento es un reflejo del estado nutricional durante la gestación. En un estudio observacional, se clasificó a mujeres gestantes en función de los parámetros antropométricos de sus fetos mediante estudio ecográfico: fetos con crecimiento estándar y fetos con crecimiento compatible con retraso de crecimiento intrauterino. Observaron que el tamaño renal entre los fetos con retraso de crecimiento intrauterino era significativamente menor que en los fetos con un crecimiento estándar (134). Este desarrollo renal insuficiente ha podido comprobarse mediante estudios histomorfológicos sobre recién nacidos, en que se ha hallado una relación entre el retraso de crecimiento intrauterino y el número de nefronas (50;135;135).

Aunque en nuestras series encontramos una correlación directa entre el peso al nacimiento y el volumen renal, esta asociación

quedó diluida en las regresiones lineales en que se incluían variables antropométricas a los 6 meses. Estos resultados nos indican que aunque el peso al nacimiento esté relacionado con el tamaño del riñón a los 6 meses, factores nutricionales y el crecimiento corporal posnatal tienen una mayor influencia en lactantes sanos. Probablemente, la programación prenatal que altere el crecimiento y función renales sea más importante en niños que hayan sufrido restricción nutricional durante su gestación. En un estudio prospectivo en que se valoró el crecimiento renal desde el nacimiento hasta los 18 meses (136), se observó que existía una correlación entre el tamaño renal y el peso al nacimiento de los lactantes. Sin embargo, comprobaron que el desarrollo renal entre los lactantes nacidos a término con bajo peso para su edad gestacional era diferente al de los nacidos de forma prematura. Mientras que los lactantes nacidos prematuros mostraban una recuperación del tamaño renal (acercándose a los 18 meses al de los lactantes nacidos a término), los nacidos con un peso para su edad gestacional inferior al percentil 10, no mostraban crecimiento compensatorio alguno. Teniendo en cuenta que la prematuridad no conlleva implícitamente una restricción nutricional durante la gestación, mientras que el bajo peso para la edad gestacional es

precisamente un indicador de ésta, estos hallazgos sugieren que el estado nutricional intrauterino puede ejercer una programación metabólica sobre el desarrollo renal posnatal. Estos hallazgos podrían ayudar a explicar porqué en nuestra muestra, de lactantes sanos nacidos con un peso normal para su edad gestacional, el peso al nacimiento no tiene un gran impacto sobre el tamaño renal a los 6 meses, si no que factores nutricionales y el crecimiento corporal posnatal tienen una mayor influencia. Por tanto, nuestros resultados no contradicen los trabajos previos sobre niños nacidos con bajo peso para su edad gestacional, sino que los complementan.

Por otra parte, las medidas corporales globales tienen una estrecha relación con el tamaño de los órganos. En la bibliografía se ha descrito ampliamente la relación directa que existe entre el tamaño del riñón y el peso, la longitud y la superficie corporal (71;132;137). Tal y como se esperaba, en nuestro estudio hemos demostrado la asociación directa de los parámetros antropométricos con el tamaño renal.

Históricamente, la longitud del niño se ha considerado la medida antropométrica que más predice el volumen renal (100;127). Así, la

talla se utiliza habitualmente en la práctica clínica para definir rangos de normalidad del tamaño renal en niños (100;127;138;139). Cabe destacar que nuestros resultados muestran que el peso tiene una capacidad predictiva sobre el volumen renal similar a la de la longitud. Puesto que nuestra intervención nutricional ejerce modificaciones sobre el peso, pero no sobre la longitud, podríamos sospechar que la dieta sea en parte responsable de estos resultados. Aun así, nuestros resultados son consistentes con los de otros autores, como Safak et al. (72), que hallaron que el peso era el mayor predictor del tamaño renal.

## **6.8 RELACIÓN DE LOS PARÁMETROS NITROGENADOS Y EL FUNCIONALISMO RENAL CON LA INGESTA PROTEICA Y EL VOLUMEN RENAL**

Hemos comprobado que la ingesta proteica se correlacionaba directamente con los parámetros nitrogenados analizados como los AACR y la urea en sangre. Las cifras de osmolaridad urinaria se incrementaron con la carga proteica dietética, demostrando una

sobrecarga osmolar renal. No obstante, no encontramos diferencias en los niveles de creatinina plasmáticos, a partir de los cuales calculamos el filtrado glomerular estimado por la talla. Los valores de creatinina plasmática no dependen únicamente de la depuración renal, sino que dependen además de la producción muscular endógena (67). Una dieta hiperproteica puede aumentar la masa muscular y generar una producción incrementada de creatinina, lo cual será un factor confusor a la hora de calcular el aclaramiento renal de esta sustancia, si carecemos de valores en orina de 24 horas. Por tanto, en nuestro estudio, los valores de filtrado glomerular pueden estar sesgados por este factor.

Para valorar si el incremento de urea plasmática se debía a una disminución de función renal o a una sobrecarga funcional, calculamos el cociente urea/creatinina y el aclaramiento nitrogenado global (urea x FGe), que mostraron cómo se producía una clara sobrecarga funcional, y no una pérdida de función.

Estudios en animales y humanos describen un aumento del filtrado glomerular secundario a un aumento de la ingesta proteica, debido a un aumento de la carga renal y de la presión transglomerular (67). Brändle y colaboradores observaron una relación directa entre ingesta proteica y urea sanguínea, creatinina sanguínea, excreción

de nitrógeno y filtrado glomerular en adultos sanos (140). Asimismo Lew y Bosch (141) observaron una relación directa entre ingesta proteica, excreción de urea y aclaramiento de creatinina. En un estudio en recién nacidos prematuros, se comprobó que los que tomaron lactancia materna suplementada con proteínas tenían la osmolaridad urinaria y el filtrado glomerular aumentados en comparación con los que no recibieron suplementación (142). Otro estudio en lactantes sanos en que se compararon en función del tipo de lactancia (materna o artificial), se hallaron diferencias en el volumen renal, mas no fue posible demostrar cambios en los niveles plasmáticos de creatinina ni el filtrado glomerular estimado (65). Posiblemente estos autores se encontraron con el mismo problema de diseño que nuestro estudio, al intentar inferir el filtrado a partir de muestras aisladas de creatinina plasmática en condiciones alimenticias que podrían modificar su nivel plasmático (67).

Nuestros datos muestran una clara adaptación del riñón al aumento de la carga funcional por los productos nitrogenados. Esto se demostró por una correlación muy importante entre los niveles de urea o de aclaramiento nitrogenado (urea x FGe) y el volumen

renal, indicando un mecanismo de adaptación importante a la sobrecarga funcional.

Los valores de FGe también se correlacionaron con el volumen, pero con cifras menos relevantes. Aun así, en los análisis de regresión múltiple, el filtrado glomerular fue uno de los parámetros junto a la ingesta proteica y el tamaño corporal, que más influyó sobre el volumen renal global.

## **6.9 RELACIÓN ENTRE LA INGESTA PROTEICA Y EL IGF-1**

La ingesta dietética y el estado nutricional son reguladores del eje IGF-1, según se ha demostrado en estudios sobre animales y humanos (84).

Dietas restrictivas en animales se han correlacionado con niveles bajos de IGF-1 plasmáticos. En ratas, se ha comprobado que la restricción proteica durante la última fase de la gestación afecta los niveles plasmáticos de IGF-1, su expresión genética en hígado, niveles plasmáticos de IGFBP-3 y el crecimiento del feto (84;143). Otro estudio sobre ovejas gestantes a las que se sometió a ayuno durante 5 días, se demostró que los niveles del IGF-1 en plasma

descendían en la madre y en el feto, así como el ARN mensajero del IGF-1 en hígado. Adicionalmente, los niveles de la IGFBP-2 se vieron aumentados y los niveles de la IGFBP-3 disminuidos en sangre en la madre (144).

Estados nutricionales carenciales en humanos, como en niños con kwashiorkor, marasmo o con anorexia nerviosa, se asocian a niveles más bajos de IGF-1 (84).

En un estudio sobre adolescentes sanos (86), en que se practicó una restricción proteica durante 6 días (0.66g/Kg de peso y día) a 6 participantes, se observó que las concentraciones séricas de la IGFBP-2 aumentaron de forma significativa, junto con un descenso en los niveles del IGF-1.

Además podría demostrarse una cierta correlación con la ingesta proteica aunque no existiera una situación restrictiva. Mediante modelos animales se ha estudiado la relación entre la ingesta proteica y los niveles de IGF-1. En ratas en fase de crecimiento se administraron dietas con diferentes contenidos de proteína (alto, bajo, control) e igual contenido energético. El IGF-1 plasmático se

correlacionó de forma directa con la cantidad de proteína ingerida (85).

En un estudio observacional transversal sobre mujeres adultas se observó una relación directa, aunque leve, entre la ingesta proteica y los niveles del IGF-1, y una relación inversa entre la ingesta proteica y los niveles de la IGFBP-2 (87). En lactantes de 3 meses de vida, se observó que los alimentados con fórmula artificial tenían niveles séricos de IGF-1 superiores a los alimentados con lactancia materna (145).

Además de la cantidad de proteínas, la calidad de las mismas podría modular la secreción del IGF-1, estimulando mayor secreción la proteína más rica en aminoácidos esenciales (146). Por tanto la fuente de proteínas puede tener también alguna influencia sobre la modulación de IGF-1. Las proteínas provenientes de productos lácteos podrían tener un mayor efecto sobre los niveles de IGF-1 que las provenientes de la ingesta de carne. En niños de 2 años y medio, se relacionó la ingesta proteica animal global y la ingesta proteica proveniente de lácteos con mayores niveles de IGF-1 en sangre, mientras que no se observó

esta relación con la ingesta proteica proveniente de cárnicos (147). En un estudio llevado a cabo sobre niños de 8 años se concluyó que los suplementos proteicos aportados en forma de leche desnatada habían propiciado el incremento de los niveles de IGF-1 e IGFBP-3, mientras que los suplementos aportados en forma de cárnicos no lo habían conseguido (148). Una asociación similar se observó en el estudio sobre mujeres adultas anteriormente citado, en el cual se observó un incremento del IGF-1 y una disminución de la IGFBP-2 por la ingesta de proteína de leche y derivados, mientras que no se observó relación alguna con otro tipo de ingesta proteica (149).

Nuestro estudio es el primero en demostrar la asociación entre la ingesta proteica y el eje IGF-1, mediante un ensayo clínico controlado, consiguiendo un modelo en niños con ingestas proteicas diferenciadas en una situación no restrictiva. Nuestros resultados son consistentes con los estudios sobre modelos animales y con los estudios observacionales sobre humanos previamente comentados. Se demuestra que la ingesta proteica tiene una relación directa con los valores del IGF-1 total, IGF-1 libre y la IGFBP-3. Asimismo, se comprueba que la ingesta proteica tiene una relación inversa con la IGFBP-2, que probablemente se

inhiba mediante la acción de la insulina (79), que a su vez se encontraría estimulada por la ingesta proteica (150). Estos resultados son consistentes con los cambios observados en la IGFBP-2 en estudios anteriores, en que se describía un aumento de esta proteína transportadora en estados de malnutrición (79) y de restricción proteica (86).

Dado que en nuestra muestra de estudio no se habían introducido los alimentos cárnicos en la dieta en la mayoría de los lactantes (datos no mostrados) y el mayor aporte de proteínas venía dado por las fórmulas lácteas infantiles, no hemos podido demostrar un efecto diferencial entre estas dos fuentes de proteína animal. Aunque sí apoya la idea de que las proteínas de origen lácteo pueden tener un efecto modulador sobre la secreción del IGF-1.

## **6.10 RELACIÓN ENTRE EL IGF-1 Y EL CRECIMIENTO CORPORAL**

El mecanismo que se propone para que la ingesta proteica induzca a una mayor ganancia ponderal es la activación del eje IGF-1. El

IGF-1, como factor de crecimiento, ha sido estudiado en diferentes fases de la vida teniendo un importante papel durante las primeras etapas. (151). El IGF-1 interviene en el crecimiento fetal global independientemente de la GH y actúa como mediador de la acción de la GH en el crecimiento posnatal global (152). En modelos animales se ha comprobado que el IGF-1 es regulador del crecimiento intrauterino y del desarrollo del tejido adiposo, actuando como mediador de factores hormonales adipogénicos y de factores nutricionales (153). En el crecimiento posnatal global, el IGF-1 actúa estimulando la proliferación y diferenciación celular en hueso, cartílago, músculo, sistema nervioso central y tejido adiposo (152-156) (Figura 3).

El IGF-1 tiene un papel importante en situaciones especiales de crecimiento, tanto acelerado como restrictivo. Como anteriormente se ha comentado, un crecimiento rápido en la primera infancia predice un mayor riesgo de obesidad posterior (117;118), y la rápida ganancia ponderal durante los primeros meses de vida ha sido relacionada con mayores niveles del IGF-1 (117;145). Se ha observado en numerosos estudios que recién nacidos con un bajo peso para su edad gestacional realizan un crecimiento acelerado

durante la primera infancia y tienen mayor riesgo de obesidad y de síndrome metabólico en etapas posteriores (157;158). En niños nacidos como resultado de una gestación con restricción nutricional (nacidos con bajo peso para su edad gestacional) se ha observado un aumento de los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 en la infancia (159), posiblemente como mecanismo promotor de crecimiento acelerado. En un estudio prospectivo de 4 semanas sobre recién nacidos prematuros, se observó que el IGF-1 predecía de forma positiva la ganancia ponderal durante las 3 primeras semanas (160).

La relación entre el IGF-1 y las medidas antropométricas no se ha observado únicamente en situaciones de crecimiento acelerado compensatorio. En lactantes sanos de 3 meses, el IGF-1 se correlacionó con el peso y la talla (145). Y en niños de 5 años, se observó que la velocidad de ganancia ponderal, el peso, la masa magra y la masa grasa se relacionan de forma directa con sus niveles de IGF-1 (161).

El IGF-1 se regula principalmente por la GH, pero factores nutricionales pueden también modular su efecto. Algunos autores han sugerido que una mayor ingesta proteica estimula la secreción del IGF-1 y éste la proliferación celular que aceleraría el

crecimiento y posiblemente incrementaría la masa grasa (69;162). En nuestro estudio hemos comprobado un incremento de los parámetros antropométricos entre los lactantes con mayor consumo de proteínas; asimismo, éstos han mostrado niveles más altos de IGF-1 e IGFBP-3 y niveles más bajos de IGFBP-2. A su vez, el IGF-1 libre y la IGFBP-3 han mostrado asociaciones directas significativas con el peso, la longitud y el IMC; contrariamente, la IGFBP-2 mostró una relación inversa con estos parámetros antropométricos.

Por tanto, nuestro estudio confirma la hipótesis de que el IGF-1 y sus proteínas transportadoras juegan un papel importante como promotores del crecimiento en lactantes sanos, y como mediadores del efecto de la proteína sobre el crecimiento corporal, pues hemos observado asociaciones significativas entre los parámetros de crecimiento corporal y los parámetros del eje IGF-1 en concordancia con los estudios anteriormente comentados.

## **6.11 EFECTO DEL IGF-1 SOBRE EL VOLUMEN Y LA FUNCIÓN RENALES**

Numerosos modelos animales demuestran la influencia del IGF-1 sobre el crecimiento y la función del riñón. La administración de GH o IGF-1 a ratas con un déficit de hormona de crecimiento normaliza los valores de filtrado glomerular (163). Algo similar se observó en un estudio sobre 8 niños (de 2 a 11 años) con insensibilidad a la hormona de crecimiento, a los que el tratamiento con IGF-1 recombinante aumentó de forma rápida el crecimiento renal (91).

En otro estudio sobre ratas sanas, la infusión de IGF-1 recombinante aumentó la masa renal y el filtrado glomerular (164). Varios modelos animales han mostrado que el aumento en el filtrado glomerular por IGF-1, se produce mediante la estimulación de la secreción de sustancias vasodilatadoras (165;166).

En otro estudio, se observó que la administración de IGF-1 recombinante a 8 adultos con la función renal disminuida (afectos de fallo renal crónico), aumentaba significativamente el tamaño renal, la reabsorción tubular y el filtrado de fosfatos (167).

Asimismo, la administración de IGF-1 recombinante durante 5 días a adultos sanos aumentó el filtrado glomerular (168).

En pacientes con nefrectomía unilateral se ha observado que se produce un crecimiento compensatorio del riñón conservado que se acompaña de niveles aumentados de IGF-1 (93).

Nuestros resultados son consistentes con los estudios referenciados, pues IGF-1 en sangre ha mostrado correlaciones leves, pero significativas con el tamaño y la función del riñón. En los modelos de regresión sobre el filtrado glomerular en que se incluye la ingesta proteica junto con IGF-1, el efecto de IGF-1 pierde su significación, atribuyendo la asociación que encontramos con el filtrado a la ingesta proteica. Sin embargo, los modelos de regresión que analizan el efecto sobre el volumen renal de IGF-1, junto con ingesta proteica y otras variables confusoras como los parámetros antropométricos y el género, IGF-1 continúa mostrando un efecto significativo. Estos resultados confirman en niños sanos la hipótesis generada mediante modelos animales y estudios sobre niños enfermos, sugiriendo que el IGF-1 juega un papel importante en el crecimiento renal.

El IGF-1 se ha asociado a la iniciación de la hipertrofia del riñón en modelos de crecimiento renal compensatorio (165). En el ensayo de Murray y colaboradores (73), en que se sometió a ratas a dietas con diferentes cargas proteicas (alta, media y baja) durante 14 días, comprobaron que se producía un aumento significativo de los niveles de IGF-1 plasmático a los 3 días, pero que no se observaban diferencias entre los diferentes grupos de alimentación a los 7 y 14 días. Sin embargo, los niveles de IGF-1 renal sí permanecían diferentes entre los 3 grupos durante toda la intervención nutricional. Estos hallazgos les llevaron a sugerir que el IGF-1 plasmático podría tener un rol importante en la respuesta hipertrófica inicial al incremento de proteína dietética, y que no sería necesario mantener los niveles de IGF-1 plasmáticos elevados para el mantenimiento de la hipertrofia renal en la rata. De esta manera, la capacidad de síntesis de IGF-1 por parte del riñón podría ser el mecanismo de respuesta hipertrófica a una ingesta proteica elevada persistente en la rata.

Estos resultados podrían estar en parcial discordancia con los nuestros, pues aunque no podemos conocer los niveles de IGF-1 renal en nuestra muestra de estudio, sí que hemos hallado niveles de IGF-1 plasmáticos elevados después de 6 meses desde el inicio

de la intervención nutricional. El hecho de que no llevásemos a cabo determinaciones longitudinales repetidas del IGF-1 plasmático en nuestra muestra de lactantes, nos impide analizar y corroborar si el incremento en IGF-1 plasmático es proporcionalmente mayor en la primera fase de la intervención dietética que a los 6 meses. Sin embargo, estas diferencias en los elevados niveles plasmáticos de IGF-1 a largo plazo entre el ensayo de Murray sobre ratas y el nuestro, podrían explicarse por la diferente expresión de IGF-1 en el riñón entre especies; mientras que en el riñón de la rata, el ARN mensajero de IGF-1 se encuentra de forma abundante, en el riñón humano no se detecta (166;169). Cabe destacar, que el patrón de expresión de receptores de IGF-1 en el riñón es similar en ratas y humanos, por lo que el rol de IGF-1 sobre el riñón debe ser el mismo en ambas especies (169). Por tanto, podríamos hipotetizar que existen diferentes modelos de control de la síntesis de la IGF-1 entre diferentes especies, que podrían explicar las variaciones plasmáticas encontradas ante estímulos exógenos dietéticos similares.

## **6.12 MECANISMO DE ACCIÓN DE LA INGESTA PROTEICA SOBRE EL VOLUMEN RENAL**

Se propone un mecanismo hiperplásico y un mecanismo hipertrófico para el aumento del volumen renal inducido por un incremento de la ingesta proteica.

Por una parte, argumentamos que el aumento de la carga funcional renal por efecto de los productos nitrogenados derivados del metabolismo de las proteínas, hiperplasiarían el riñón (67;68).

Hemos comprobado que la ingesta proteica aumentada se asocia a un incremento de la urea y los AACR. También hemos comprobado un incremento de la osmolaridad urinaria y del aclaramiento nitrogenado total (urea x FGe) que son un reflejo de la sobrecarga funcional del riñón. Estos factores se han relacionado con un incremento del crecimiento renal, y podrían indicar un mecanismo de adaptación hiperplásico.

Por otra parte, el aumento de ingesta proteica estimularía la secreción de IGF-1 (86;87). El IGF-1 es promotor de la proliferación celular (66;69;170), y se ha relacionado con un aumento del

tamaño corporal global (161) y de sus diferentes órganos (73;88-90). Así, un aumento de la secreción de IGF-1 inducido por una elevada ingesta proteica favorecería la hipertrofia renal a través de dos vías: una, mediante la acción “directa” de IGF-1 sobre el riñón y la otra, favoreciendo el crecimiento corporal global, que se acompañaría del crecimiento del riñón.

En nuestros niños hemos comprobado que la ingesta proteica se correlaciona de forma relevante con el IGF-1 y éste con el crecimiento corporal global y renal. El crecimiento corporal, a su vez, muestra una asociación directa con el tamaño renal. El efecto del IGF-1 sobre el crecimiento renal podría deberse a un efecto directo de la hormona sobre el tejido renal, estimulado por la sobrecarga funcional, y a un efecto general sobre una organogénesis estimulada por una dieta rica en proteínas.

En un modelo de regresión realizado sobre diversas variables que influyen en el volumen renal, hemos obtenido que tanto la ingesta proteica, como la talla del niño y los niveles plasmáticos de IGF-1 presentan un efecto independiente que alcanza significación estadística. Este resultado podría resaltar la hipótesis de un efecto

de la IGF-1 sobre el crecimiento renal, independiente del producido sobre el crecimiento corporal general.

### **6.13 ¿PUEDE EXISTIR UNA PROGRAMACIÓN METABOLICA DEL SISTEMA RENAL POR LA NUTRICIÓN EN LA INFANCIA?**

El crecimiento compensatorio del riñón por incremento de la carga renal, puede desaparecer al cesar el aumento de la ingesta proteica. Así lo sugieren numerosas publicaciones sobre la progresión de la enfermedad renal ligada a la ingesta de proteínas (125). El mecanismo hiperplásico que hemos demostrado podría ser reversible.

Pero, ¿qué ocurre con el mecanismo hipertrófico? La ingesta proteica durante el primer año de vida ha demostrado ejercer una programación metabólica precoz incrementando el crecimiento corporal a los 2 años (69). Se sabe que, como más rápido se produce el crecimiento corporal precoz, mayor es el riesgo de padecer obesidad posteriormente (171;172). La ingesta proteica al año de vida ha sido asociada con el sobrepeso a los cinco años (173), y la ingesta proteica a los 2 años con un rebote adiposo más temprano y una mayor adiposidad a los 8 años (121). Por tanto,

podemos hipotetizar que un crecimiento corporal precoz aumentado, inducido por una ingesta proteica elevada durante las primeras fases de la vida, acompañado de un crecimiento renal aumentado (en parte mediado por el IGF-1), podría programar para un mayor tamaño renal en la infancia o incluso en la edad adulta, siendo éste un efecto perdurable.

Hasta la actualidad, únicamente un estudio en lactantes sanos ha valorado longitudinalmente el efecto de la alimentación durante los primeros meses de vida sobre el volumen renal posterior. En él, Schmidt y colaboradores (65), evaluaron el tamaño renal a los 3 y 18 meses de vida en niños que a los tres meses habían sido alimentados con lactancia materna, lactancia artificial y lactancia mixta. En este estudio observaron que a los tres meses de vida los lactantes alimentados con lactancia materna tenían menor volumen renal que el resto, y los alimentados con lactancia mixta menor que los alimentados con lactancia artificial, bajo la hipótesis de que esto se debía al menor contenido proteico de la leche materna en comparación con la leche artificial. El volumen renal a los 18 meses no se diferenció entre los diferentes grupos de alimentación, sugiriendo así que el efecto de la diferente ingesta proteica durante los primeros meses de vida era reversible. Sin embargo, el estudio

de Schmidt no confirma ni contradice nuestra hipótesis de programación, pues en sus series no se observaron diferencias en el crecimiento corporal a los 3 meses de vida, por lo que el efecto de la ingesta proteica sobre el crecimiento corporal, que podría ser perdurable, no se puso de manifiesto en ese estudio.

Se ha sugerido que en humanos únicamente podría programarse el sistema renal durante la segunda mitad de la gestación, mientras se produce la nefrogénesis (16). Nuestro estudio aporta un nuevo punto de vista en relación a los mecanismos que podrían inducir a programación del sistema renal, sugiriendo que podría producirse también durante la fase de maduración posnatal del sistema renal. Podríamos especular que existe una ventana crítica posnatal durante los 6 primeros meses de vida. En concreto, la ingesta proteica de los 4 primeros meses de edad muestra un efecto sobre el volumen renal a los 6 meses que aumenta de forma progresiva (del mes 1 al mes 4), consiguiendo un máximo efecto a los 4 meses. Así, cada gramo de proteína ingerido durante los 4 primeros meses de vida parece predecir mayor aumento del volumen renal a los 6 meses, que la proteína ingerida a los 5 o 6 meses. Aun considerando que la ingesta de proteína era superior a

los 6 meses, observamos que el cambio esperado global en el volumen renal sería superior a los 2, 3 y 4 meses que a los 5 o a los 6. Cabe destacar pues, que aun con un menor consumo proteico durante los primeros 4 primeros meses de vida, se produzca un efecto mayor. Este hallazgo podría explicarse por el incremento de la capacidad de filtrado que se produce durante el primer año de vida como parte del desarrollo del lactante, que es aproximadamente el 30% de la capacidad del adulto al nacimiento, el 55% a los 3 meses y el 75% a los 6 meses (54). Esto podría explicar que se produjese una mayor hiperplasia renal durante los 4 primeros meses de vida que a los 5 o 6 meses, aun teniendo un consumo menor de proteínas.

## **6.14 EFECTOS A LARGO PLAZO**

La hipótesis de Brenner (174) propone que diversas situaciones asociadas a un incremento del filtrado y de la presión transglomerular, podrían ocasionar daño renal secundario, comprometer su función y aumentar el riesgo o progresión de la enfermedad renal. Según esta hipótesis, una ingesta proteica elevada de forma crónica tendría un impacto negativo sobre la función renal por una permanente hiperfiltración.

Se ha comprobado que una reducción de la ingesta dietética proteica en enfermos crónicos renales reduce la acumulación de productos metabólicos y decelera la pérdida progresiva de función renal (175). La última revisión Cochrane sobre 2000 pacientes concluyó que la reducción de la ingesta proteica en enfermos crónicos renales reduce la ocurrencia de *exitus* en un 32% en comparación con una ingesta proteica no restringida (176). Sin embargo, estudios en ratas sanas, con ingestas proteicas elevadas a largo plazo no han podido demostrar un efecto deletéreo sobre el riñón (177). Aunque se ha observado un incremento del filtrado glomerular como compensación a un incremento de la ingesta

proteica en modelos animales (63;67) y en estudios sobre humanos sin enfermedad renal (140;178;179), no se ha hallado hasta la fecha una asociación entre hiperfiltración y daño estructural o pérdida de función renal en individuos sanos.

Dado que la mayor parte de la bibliografía en que se sustenta la hipótesis de Brenner proviene de modelos animales y pacientes con enfermedad renal, es difícil extrapolar esta relación entre ingesta proteica y riesgo renal a individuos sanos.

Si bien, los efectos a largo plazo que el incremento del tamaño de los riñones puede tener sobre la función renal y la tensión arterial en niños sanos, son aun desconocidos.

Se sugiere que el retraso en el desarrollo renal que se produce en recién nacidos con bajo peso, aumenta el riesgo de hipertensión sistémica y glomerular, aumentando el riesgo posterior de patología renal. Esta hipótesis nace de observaciones que sugieren: 1. una relación directa entre el peso al nacimiento y el número de nefronas; 2. una relación inversa entre el peso al nacimiento y la hipertensión a largo plazo; 3. una relación inversa entre el número de nefronas y la tensión arterial (42). Así, se ha observado que en

recién nacidos pequeños para su edad gestacional, un tamaño renal mayor predice un menor riesgo cardiovascular (45;46;52;180). Por tanto, nuestros resultados podrían sugerir que una mayor ingesta proteica, entre los lactantes sanos alimentados con fórmula infantil durante los 6 primeros meses de vida, podría proteger ante el riesgo posterior de hipertensión a través de un aumento del volumen renal. Sin embargo, la lactancia materna se considera el patrón oro de la alimentación infantil, y ha sido identificada como un efecto protector cardiovascular a largo plazo (181;182). Conociendo que la leche materna contiene menos proteína que las fórmulas artificiales, no podemos especular que un mayor volumen renal inducido por una mayor ingesta proteica en lactantes alimentados con fórmula infantil, sea un factor protector del riesgo cardiovascular a largo plazo en niños sanos nacidos a término. Al menos, esto no puede afirmarse en comparación con los lactantes alimentados de forma natural, pues otros factores nutricionales, metabólicos y hormonales están implicados en la lactancia materna.

Por tanto, los efectos a largo plazo que puede tener un volumen renal aumentado (dentro de la normalidad) son aun inciertos. Será necesario un seguimiento longitudinal de sujetos sanos sometidos

a dietas con diferente contenido proteico y con diferente crecimiento del tamaño renal y corporal, para dilucidar sus posibles efectos sobre la salud.

## **6.15 REFLEXIÓN FINAL.**

Este es el primer ensayo prospectivo randomizado controlado sobre una gran muestra de población en que se realiza una intervención nutricional con diferentes cargas proteicas (cegada a investigadores y participantes). En él hemos demostrado cómo una ingesta incrementada de proteínas durante los primeros meses de vida es capaz de aumentar el tamaño renal e incrementar su función. Este efecto estaría mediado por una sobrecarga funcional derivada de los productos nitrogenados provenientes del metabolismo y de un estímulo hormonal sobre la organogénesis general mediado por el IGF-1.

El hecho de que se consiga un efecto fácilmente mensurable sobre el tamaño y la función del riñón con ingestas de proteína habituales, en una situación de crecimiento y desarrollo normales, tiene un gran interés para el conocimiento de la fisiología renal.

Nace la duda de cual será la repercusión sobre la salud a largo plazo de este efecto, y de si estas modificaciones persistirán en el tiempo. De ser así habríamos encontrado una nueva ventana crítica

del crecimiento postnatal sobre la que influir nutricionalmente para mejorar la salud de nuestra población. Nuestras dudas son nuestro motor para continuar con nuestra investigación y ser capaces de dar respuestas a través del seguimiento de nuestra muestra de estudio.



## 7. CONCLUSIONES



## 7. CONCLUSIONES

---

1. Un incremento en la ingesta proteica produce un incremento del tamaño renal en lactantes sanos.
2. La respuesta a la ingesta proteica es género-dependiente, mostrando un mayor efecto sobre el crecimiento renal en el sexo masculino.
3. La ingesta proteica estimula el eje IGF-1, aumentando los niveles del IGF-1 total y libre así como la IGFBP-3 y reduciendo los niveles de la IGFBP-2.
4. El IGF-1 es un mediador del crecimiento corporal y renal inducido por la proteína dietética.
5. La respuesta del crecimiento renal a la ingesta proteica podría explicarse por un doble mecanismo en lactantes sanos:
  - un mecanismo hiperplásico generado por la sobrecarga funcional de las sustancias nitrogenadas derivadas del metabolismo proteico y
  - un mecanismo hipertrófico mediado por la IGF-1, en acción directa sobre el riñón, que acompaña de forma directa el crecimiento corporal.





## 8. BIBLIOGRAFÍA



## 8. BIBLIOGRAFÍA

---

- (1) Fewtrell MS, EARNEST Consortium. Session 6: Infant nutrition: future research developments in Europe EARNEST, the early nutrition programming project: EARLY Nutrition programming - long-term Efficacy and Safety Trials and integrated epidemiological, genetic, animal, consumer and economic research. Proc Nutr Soc 2007;66:435-41.
- (2) Schmid MA, von Rosen-von HJ, Martin-Bautista E, Szabo E, Campoy C, Decsi T, Morgan J, Gage H, Koletzko B, Raats M. Infant feeding and the concept of early nutrition programming: a comparison of qualitative data from four European countries. Adv Exp Med Biol 2009;646:183-7.
- (3) Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach. J Nutr 1998;128:401s-6s.
- (4) Koletzko B. Early nutrition and its later consequences: new opportunities. Adv Exp Med Biol 2005;569:1-12.
- (5) Bagby SP. Maternal nutrition, low nephron number, and hypertension in later life: pathways of nutritional programming. J Nutr 2007;137:1066-72.
- (6) Barker DJ, Bagby SP, Hanson MA. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. Nat Clin Pract Nephrol 2006;2:700-7.
- (7) Knip M, Akerblom HK. Early nutrition and later diabetes risk. Adv Exp Med Biol 2005;569:142-50.
- (8) Butte NF. Impact of infant feeding practices on childhood obesity. J Nutr 2009;139:412s-6s.

- (9) Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:e290-e296.
- (10) Arenz S, Ruckerl R, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1247-56.
- (11) Demmelmair H, von Rosen J, Koletzko B. Long-term consequences of early nutrition. *Early Hum Dev* 2006;82:567-74.
- (12) Koletzko B, Broekaert I, Demmelmair H, Franke J, Hannibal I, Oberle D, Schiess S, Baumann BT, Verwied-Jorky S. Protein intake in the first year of life: a risk factor for later obesity? The E.U. childhood obesity Project. *Adv Exp Med Biol* 2005;569:69-79.
- (13) Field CJ. Early risk determinants and later health outcomes: implications for research prioritization and the food supply. Summary of the workshop. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1533S-1539.
- (14) Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp* 1991;156:38-55.
- (15) Mathers JC, McKay JA. Epigenetics - potential contribution to fetal programming. *Adv Exp Med Biol* 2009;646:119-23.
- (16) Langley-Evans SC. Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism. *J Anat* 2009;215:36-51.
- (17) Barker DJP. In utero programming of chronic disease. *Clinical Science* 1998;95:115-28.

- (18) Zeisel SH. Epigenetic mechanisms for nutrition determinants of later health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1488s-1493s.
- (19) Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr* 2005;135:1382-6.
- (20) Zeisel SH, Zola T, daCosta KA, Pomfret EA. Effect of choline deficiency on S-adenosylmethionine and methionine concentrations in rat liver. *Biochem J* 1989;259:725-9.
- (21) Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577-80.
- (22) Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990;301:259-62.
- (23) Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-7.
- (24) Fall CH, Pandit AN, Law CM, Yajnik CS, Clark PM, Breier B, et al. Size at birth and plasma insulin-like growth factor-1 concentrations. *Arch Dis Child* 1995;73:287-93.
- (25) Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2006;88:234-43.
- (26) Grantham-McGregor, Baker-Henningham H. Review of the evidence linking protein and energy to mental development. *Pub Health Nutr* 2005;87:1191-201.

- (27) West-Eberhard MJ. Phenotypic Plasticity and the Origins of Diversity. *Annu Rev Ecol Syst* 1989;20:249-78.
- (28) Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Inter Med* 2007;261:412-7.
- (29) Barker DJ. A new model for the origins of chronic disease. *Med Health Care Philos* 2001;4:31-5.
- (30) Barker DJP. The Developmental Origins of Adult Disease. *J Am Coll Nutr* 2004;23:588s-595s.
- (31) Phillips DIW. Insulin resistance as a programmed reponse to fetal undernutrition. *Diabetologia* 1996;36:1119-22.
- (32) Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001;60:5-20.
- (33) Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *Eur J Epidemiol* 2003;18:733-6.
- (34) Wlodek ME, Westcott K, Siebel AL, Owens JA, Moritz KM. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats. *Kidney Int* 2008;74:187-95.
- (35) Langley-Evans SC, Langley-Evans AJ, Marchand MC. Nutritional programming of blood pressure and renal morphology. *Arch Physiol Biochem* 2003;111:8-16.
- (36) Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens* 2000;18:815-31.
- (37) Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:S99-107.

- 
- (38) Armitage JA, Khan IY, Taylor PD, Nathanielsz PW, Poston L. Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? *J Physiol* 2004;561:355-77.
- (39) Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res* 2001;49:460-7.
- (40) Mackenzie HS, Brenner BM. Fewer nephrons at birth: a missing link in the etiology of essential hypertension? *Am J Kidney Dis* 1995;26:91-8.
- (41) Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:691-5.
- (42) Brenner BM. The etiology of adult hypertension and progressive renal injury: an hypothesis. *Bull Mem Acad R Med Belg* 1994;149:121-5.
- (43) Ingelfinger JR. Disparities in renal endowment: causes and consequences. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15:107-14.
- (44) Drougia A, Giapros V, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:142-8.
- (45) Alexander BT. Fetal programming of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290:R1-R10.
- (46) Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005;97:S68-77.

- (47) Adibi A, Adibi I, Khosravi P. Do kidney sizes in ultrasonography correlate to glomerular filtration rate in healthy children? *Australas Radiol* 2007;51:555-9.
- (48) Widjaja E, Oxtoby JW, Hale TL, Jones PW, Harden PN, McCall IW. Ultrasound measured renal length versus low dose CT volume in predicting single kidney glomerular filtration rate. *Br J Radiol* 2004;77:759-64.
- (49) Manalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int* 2000;58:770-3.
- (50) Hughson M, Farris AB 3rd, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int* 2003;63:2113-22.
- (51) López-Bermejo A, Sitjar C, Cabacas A, Vazquez-Ruiz, Garcia-Gonzalez MM, Mora C, et al. Prenatal Programming of Renal Function: The Estimated Glomerular Filtration Rate is Influenced by Size at Birth in Apparently Healthy Children. *Pediatr Res* 2008;64:97-9.
- (52) Moritz KM, Singh RR, Probyn ME, Denton KM. Developmental programming of a reduced nephron endowment: more than just a baby's birth weight. *Am J Physiol Renal* 2009;296:F1-9.
- (53) Hinchliffe SA, Sargent PH, Howard CV, Chan YF, van VD. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and Cavalieri principle. *Lab Invest* 1991;64:777-84.
- (54) Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, Coulthard MG, Wilkins B, Cole M, Chatelut E, Grubb A, Veal GJ, Keir MJ, Holford NH. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol* 2009;24:67-76.

- (55) Jones SE, Bilous RW, Fyvbjerg A, Marshall SM. Intra-uterine environment influences glomerular number and acute renal adaptation to experimental diabetes. *Diabetologia* 2001;44:721-8.
- (56) Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:17-25.
- (57) Giapros V, Drougia A, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. Kidney growth in small-for-gestational-age infants: evidence of early accelerated renal growth. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3422-7.
- (58) Moritz KM, Dodic M, Wintour EM. Kidney development and the fetal programming of adult disease. *Bioessays* 2003;25:212-20.
- (59) Manning J, Vehaskari VM. Postnatal modulation of prenatally programmed hypertension by dietary Na and ACE inhibition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:R80-R84.
- (60) Boubred F, Buffat C, Feuerstein JM, Daniel L, Tsimaratos M, Oliver C, Lelievre-Pegorier M, Simeoni U. Effects of early postnatal hypernutrition on nephron number and long-term renal function and structure in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F1944-F1949.
- (61) Hoppe CC, Evans RG, Moritz KM, Cullen-McEwen LA, Fitzgerald SM, Dowling J, Bertram JF. Combined prenatal and postnatal protein restriction influences adult kidney structure, function, and arterial pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R462-R469.
- (62) Friedman AN. High-protein diets: potential effects on the kidney in renal health and disease. *Am J Kidney Dis* 2004;44:950-62.

- (63) Hammond KA, Janes DN. The effects of increased protein intake on kidney size and function. *J Exp Biol* 1998;201:2081-90.
- (64) Hoppe CC, Evans RG, Bertram JF, Moritz KM. Effects of dietary protein restriction on nephron number in the mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R1768-R1774.
- (65) Schmidt IM, Damgaard IN, Boisen KA, Mau C, Chellakooty M, Olgaard K, Main KM. Increased kidney growth in formula-fed versus breast-fed healthy infants. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1137-44.
- (66) Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerdal B, Dewey KG. Energy and protein intakes of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: the DARLING Study. *Am J Clin Nutr* 1993;58:152-61.
- (67) King AJ, Levey AS. Dietary protein and renal function. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1723-37.
- (68) Woods LL. Intrarenal mechanisms of renal reserve. *Semin Nephrol* 1995;15:386-95.
- (69) Koletzko B, von Kries R, Monasterolo RC, Subías JE, Scaglioni S, Giovannini M, Beyer J, Demmelmair H, Gruszfeld D, Dobrzanska A, Sengier A, Langhendries JP, Rolland Cachera MF, Grote V. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1-10.
- (70) Fluharty FL, McClure KE. Effects of dietary energy intake and protein concentration on performance and visceral organ mass in lambs. *J Anim Sci* 1997;75:604-10.

- (71) Lane PH, Belsha CW, Plummer J, Steinhardt GF, Lynch RE, Wood EG. Relationship of renal size, body size, and blood pressure in children. *Pediatr Nephrol* 1998;12:35-9.
- (72) Safak AA, Simsek E, Bahcebasi T. Sonographic assessment of the normal limits and percentile curves of liver, spleen, and kidney dimensions in healthy school-aged children. *J Ultrasound Med* 2005;24:1359-64.
- (73) Murray BM, Campos SP, Schoenl M, Macgillivray MH. Effect of Dietary-Protein Intake on Renal Growth - Possible Role of Insulin-Like Growth Factor-I. *J Lab Clin Med* 1993;122:677-85.
- (74) D'Ercole AJ, Stiles AD, Underwood LE. Tissue concentrations of somatomedin C: further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanisms of action. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81:935-9.
- (75) Federwisch M, Dieken ML, De Meyts P. Structure-function relationships of insulin and insulin-like growth factor-1 Receptor Binding. In: Leyck Dieken M, Federwisch M, De Meyts P, editors. *Insulin & Related Proteins: structure to function and pharmacology*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2002. p. 131-49.
- (76) Daughaday WH. Growth hormone axis overview--somatomedin hypothesis. *Pediatr Nephrol* 2000;14:537-40.
- (77) Le Roith D, Scavo L, Butler A. What is the role of circulating IGF-I? *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:48-52.
- (78) Binoux M. GH, IGFs, IGF-binding protein-3 and acid-labile subunit: what is the pecking order? *Eur J Endocrinol* 1997;137:605-9.
- (79) Ranke MB, Elmlinger M. Functional role of insulin-like growth factor binding proteins. *Horm Res* 1997;48:9-15.

- (80) Phillips LS, Pao CI, Villafuerte BC. Molecular regulation of insulin-like growth factor-I and its principal binding protein, IGFBP-3. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1998;60:195-265.
- (81) Ross M, Francis GL, Szabo L, Wallace JC, Ballard FJ. Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins inhibit the biological activities of IGF-1 and IGF-2 but not des-(1-3)-IGF-1. *Biochem J* 1989;258:267-72.
- (82) Jones JI, Clemmons DR. Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins: Biological Actions. *Endocr Rev* 1995;16:3-34.
- (83) Van Wyk JJ, Smith EP. Insulin-Like Growth Factors and Skeletal Growth: Possibilities for Therapeutic Interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4349-54.
- (84) Ketelslegers JM, Maiter D, Maes M, Underwood LE, Thissen JP. Nutritional regulation of the growth hormone and insulin-like growth factor-binding proteins. *Horm Res* 1996;45:252-7.
- (85) Dardevet D, Manin M, Balage M, Sornet C, Grizard J. Influence of low- and high-protein diets on insulin and insulin-like growth factor-1 binding to skeletal muscle and liver in the growing rat. *Br J Nutr* 1991;65:47-60.
- (86) Smith WJ, Underwood LE, Clemmons DR. Effects of caloric or protein restriction on insulin-like growth factor- I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:443-9.
- (87) Norat T, Dossus L, Rinaldi S, Overvad K, Tj, Tjønneland A, Olsen A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Boeing H, Lahmann PH, Linseisen J, Nagel G, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Kalapothaki V, Sieri S, Palli D, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PHM, van Gils CH, Agudo A, Amiano P, Ardanoz E, Martínez C, Quirós R, Bingham S, Key TJ, Allen NE, Ferraril P, Slimanil N, Ribolil E, Kaaksl R. Diet, serum insulin-like growth factor-I

- and IGF-binding protein-3 in European women. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:91-8.
- (88) Rabkin R, Schaefer F. New concepts: growth hormone, insulin-like growth factor-I and the kidney. *Growth Horm IGF Res* 2004;14:270-6.
- (89) Chin E, Bondy CA. Dietary Protein-Induced Renal Growth - Correlation Between Renal IGF-I Synthesis and Hyperplasia. *Am J Physiol* 1994;266:C1037-C1045.
- (90) Hirschberg R, Kopple JD. Response of Insulin-Like Growth Factor-I and Renal Hemodynamics to a High-Protein and Low-Protein Diet in the Rat. *J Am Soc Nephrol* 1991;1:1034-40.
- (91) Backeljauw PF, Underwood LE. Prolonged treatment with recombinant insulin-like growth factor-I in children with growth hormone insensitivity syndrome--a clinical research center study. GHIS Collaborative Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3312-7.
- (92) Roelfsema V, Clark RG. The growth hormone and insulin-like growth factor axis: its manipulation for the benefit of growth disorders in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1297-306.
- (93) Yildiz B, Kural N, Colak O, Ak I, Akcar N. IGF-1, IGFBP-3, VEGF and MMP-9 levels and their potential relationship with renal functions in patients with compensatory renal growth. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008;28:107-12.
- (94) European Commission. Commission Directive 91/321/EEC of 14 May 1991 on infant and follow-on formulae. *Official Journal of the European Commission* 1991;0035-49.
- (95) Nommsen LA, Lovelady CA, Heinig MJ, Lonnerdal B, Dewey KG. Determinants of energy, protein, lipid, and lactose concentrations in human milk during the first 12 mo of

- lactation: the DARLING Study. *Am J Clin Nutr* 1991;53:457-65.
- (96) Frisancho R. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Michigan: The University of Michigan Press;1990.
- (97) Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317:1098.
- (98) WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:S76-S85.
- (99) Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:571-90.
- (100) Dinkel E, Ertel M, Dittrich M, Peters H, Berres M, Schulte-Wissermann H. Kidney size in childhood. Sonographical growth charts for kidney length and volume. *Pediatr Radiol* 1985;15:38-43.
- (101) Nakamura M, Itoh K. Renal length changes with position. *Pediatr Radiol* 1998;28:197.
- (102) Dehne LI, Klemm C, Henseler G, Hermann-Kunz E. The German Food Code and Nutrient Data Base (BLS II.2). *Eur J Epidemiol* 1999;15:355-9.
- (103) Centre d'Ensenyament Superior de Nutrició i Dietètica. Tablas de composición de alimentos. 2002. Barcelona, Edicions Universitat de Barcelona.
- (104) Mataix J, Mañas M, Llopis J, Martínez de Victoria E, Sánchez JJ, Borregon A. Tabla de Composición de

- Alimentos Españoles. 4 ed. Granada: Editorial de la Universidad de Granada; 2003.
- (105) van Havere R, Muls E, Seeuws C. Table belge de composition des aliments. 3 ed. Brussels: NUBEL v.z.w.; 1999.
- (106) Institut Paul Lambin. Table de Composition des Aliments. 1 ed. Brussels: Institut Paul Lambin; 1998.
- (107) Kunachowicz H, Nadolna I, Przybyla B, Iwanow K. Tabele wartosci odzywczej produktow spozywczych (Food composition tables). Warsaw: Instytut Zywnoasci i Zywienia (National Food and Nutrition Institute); 1998.
- (108) WHO Anthro software for PC [computer program]. 2009.
- (109) Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:112-25.
- (110) Thulier D, Mercer J. Variables associated with breastfeeding duration. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2009;38:259-68.
- (111) Fewtrell MS, Kennedy K, Singhal A, Martin RM, Ness A, Hadders-Algra M, Koletzko B, Lucas A. How much loss to follow-up is acceptable in long-term randomised trials and prospective studies? *Arch Dis Child* 2008;93:458-61.
- (112) Schiess S, Grote V, Scaglioni S, Luque V, Martin F, Stolarczyk A, Vecchi F, Koletzko B. Introduction of Complementary Feeding in 5 European Countries. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:92-8.
- (113) Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 1985;724:1-206.

- (114) Owen CG, Martin RM, Whincup PH, vey-Smith G, Gillman MW, Cook DG. The effect of breastfeeding on mean body mass index throughout life: a quantitative review of published and unpublished observational evidence. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1298-307.
  
- (115) Moreno LA, Rodriguez G. Dietary risk factors for development of childhood obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:336-41.
  
- (116) Martin Martinez B. Estudio comparativo de la leche de la leche de mujer con las leches artificiales [comparison study between human milk and infant formulas]. *An Pediatr, Monogr* 2005;3:43-53.
  
- (117) Ong KKL, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* 2000;320:967-71.
  
- (118) Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ* 2005;33:929-31.
  
- (119) Axelsson IE, Ivarsson SA, Raiha NC. Protein intake in early infancy: effects on plasma amino acid concentrations, insulin metabolism, and growth. *Pediatr Res* 1989;26:614-7.
  
- (120) Gunther AL, Buyken AE, Kroke A. Protein intake during the period of complementary feeding and early childhood and the association with body mass index and percentage body fat at 7 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1626-33.
  
- (121) Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouit M, Bellisle F. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:573-8.

- (122) Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F. Early adiposity rebound is not associated with energy or fat intake in infancy. *Pediatrics* 2001;108:218-9.
- (123) Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempe M, Guillaud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr* 1984;39:129-35.
- (124) Gunther AL, Buyken AE, Kroke A. The influence of habitual protein intake in early childhood on BMI and age at adiposity rebound: results from the DONALD Study. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1072-9.
- (125) Lentine K, Wrone EM. New insights into protein intake and progression of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:333-6.
- (126) Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996;49:1774-7.
- (127) Vujic A, Kosutic J, Bogdanovic R, Prijic S, Milicic B, Igrutinovic Z. Sonographic assessment of normal kidney dimensions in the first year of life--a study of 992 healthy infants. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1143-50.
- (128) Rosenbaum DM, Korngold E, Teele RL. Sonographic assessment of renal length in normal children. *Am J Roentgenol* 1984;142:467-9.
- (129) Konus OL, Ozdemir A, Akkaya A, Erbas G, Celik H, Isik S. Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1693-8.
- (130) Woods LL, Weeks DA, Rasch R. Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: role of nephrogenesis. *Kidney Int* 2004;65:1339-48.

- (131) Geelhoed JJ, Taal HR, Steegers EA, Arends LR, Lequin M, Moll HA, Hofman A, van der Heijden AJ, Jaddoe VW. Kidney growth curves in healthy children from the third trimester of pregnancy until the age of two years. The Generation R Study. *Pediatr Nephrol* 2010;25:289-98.
- (132) Schmidt IM, Main KM, Damgaard IN, Mau C, Haavisto AM, Chellakooty M, Boisen KA, Petersen JH, Scheike T, Olgaard K. Kidney growth in 717 healthy children aged 0-18 months: a longitudinal cohort study. *Pediatr Nephrol* 2004;19:992-1003.
- (133) Murray BM, Brown GP, Schoenl M. Interaction of gender and dietary protein on renal growth and the renal growth hormone-insulin-like growth factor axis. *J Lab Clin Med* 1998;131:360-9.
- (134) Silver LE, Decamps PJ, Korst LM, Platt LD, Castro LC. Intrauterine growth restriction is accompanied by decreased renal volume in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1320-5.
- (135) Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard CV, van VD. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:296-301.
- (136) Schmidt IM, Chellakooty M, Boisen KA, Damgaard IN, Mau KC, Olgaard K, Main KM. Impaired kidney growth in low-birth-weight children: distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int* 2005;68:731-40.
- (137) Schmidt IM, Molgaard C, Main KM, Michaelsen KF. Effect of gender and lean body mass on kidney size in healthy 10-year-old children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:366-70.
- (138) Gavela T, Sanchez BM, Gomez MG, Gallego S, Martinez-Perez J, Moya MT. [Ecographic study of kidney size in children]. *Nefrologia* 2006;26:325-9.

- (139) Peters H, Weitzel D, Humburg C, Dinkel E, Blum M. Sonographic determination of the normal kidney volume in newborn infants and infants. *Ultraschall Med* 1986;7:25-9.
- (140) Brändle E, Sieberth HG, Hautmann RE. Effect of chronic dietary protein intake on the renal function in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:734-40.
- (141) Lew SW, Bosch JP. Effect of diet on creatinine clearance and excretion in young and elderly healthy subjects and in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:856-65.
- (142) Herin P, Zetterstrom R. Studies in renal response to various protein intakes in preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:447-52.
- (143) Muaku SM, Underwood LE, Selvais PL, Ketelslegers JM, Maiter D. Maternal protein restriction early or late in rat pregnancy has differential effects on fetal growth, plasma insulin-like growth factor-I (IGF-I) and liver IGF-I gene expression. *Growth Regul* 1995;5:125-32.
- (144) Lee WH, Gaylord TD, Bowsher RR, Hlaing M, Moorehead H, Liechty EA. Nutritional regulation of circulating insulin-like growth factors (IGFs) and their binding proteins in the ovine fetus. *Endocr J* 1997;44:163-73.
- (145) Chellakooty M, Juul A, Boisen KA, Damgaard IN, Kai CM, Schmidt IM, Petersen, J.H.; Skakkebaek, N.E.; Main, K.M. A Prospective Study of Serum Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) and IGF-Binding Protein-3 in 942 Healthy Infants: Associations with Birth Weight, Gender, Growth Velocity, and Breastfeeding. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:820-6.
- (146) Clemmons DR, Seek MM, Underwood LE. Supplemental essential amino acids augment the somatomedin-C/insulin-like growth factor I response to refeeding after fasting. *Metabolism* 1985;34:391-5.

- (147) Hoppe C, Udam TR, Lauritzen L, Molgaard C, Juul A, Michaelsen KF. Animal protein intake, serum insulin-like growth factor I, and growth in healthy 2.5-y-old Danish children. *Am J Clin Nutr* 2004;80:447-52.
- (148) Hoppe C, Molgaard C, Juul A, Michaelsen KF. High intakes of skimmed milk, but not meat, increase serum IGF-I and IGFBP-3 in eight-year-old boys. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1211-6.
- (149) Crowe FL, Key TJ, Allen NE, Appleby PN, Roddam A, Overvad K, Gronbaek H, Tjonneland A, Halkjaer J, Dossus L, Boeing H, Kroger J, Trichopoulou A, Dilis V, Trichopoulos D, Boutron-Ruault MC, De Lauzon B, Clavel-Chapelon F, Palli D, Berrino F, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, Vrieling A, van Gils CH, Peeters PH, Gram IT, Skeie G, Lund E, Rodriguez L, Jakszyn P, Molina-Montes E, Tormo MJ, Barricarte A, Larranaga N, Khaw KT, Bingham S, Rinaldi S, Slimani N, Norat T, Gallo V, Riboli E, Kaaks R. The association between diet and serum concentrations of IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-2, and IGFBP-3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1333-40.
- (150) Hoppe C, Molgaard C, Vaag A, Barkholt V, Michaelsen KF. High intakes of milk, but not meat, increase s-insulin and insulin resistance in 8-year-old boys. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:393-8.
- (151) Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res* 2003;13:113-70.
- (152) Argente J, Carrascosa A. Factores de crecimiento semejantes a la insulina. In: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, editors. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Madrid: Editores médicos SA; 1995. p. 67-80.

- (153) Tchoukalova YD, Nathanielsz PW, Conover CA, Smith SR, Ravussin E. Regional variation in adipogenesis and IGF regulatory proteins in the fetal baboon. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;380:679-83.
- (154) Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ. Adipocyte differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells: cross talk with the osteoblastogenic program. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:236-53.
- (155) Jensen RB, Vielwerth S, Frystyk J, Veldhuis J, Larsen T, Molgaard C, et al. Fetal growth velocity, size in early life and adolescence, and prediction of bone mass: association to the GH-IGF axis. *J Bone Miner Res* 2008;23:439-46.
- (156) Leger J, Mercat I, Alberti C, Chevenne D, Armoogum P, Tichet J, Czernichow P. The relationship between the GH/IGF-I axis and serum markers of bone turnover metabolism in healthy children. *Eur J Endocrinol* 2007;157:685-92.
- (157) Meas T, Deghmoun S, Armoogum P, Alberti C, Levy-Marchal C. Consequences of Being Born Small for Gestational Age on Body Composition: An 8-Year Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3804-9.
- (158) Nobili V, Alisi A, Panera N, Agostoni C. Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;6:241-7.
- (159) Miles HL, Hofman PL, Cutfield WS. Fetal origins of adult disease: a paediatric perspective. *Rev Endocr Metab Disord* 2005;6:261-8.
- (160) Lo HC, Tsao LY, Hsu WY, Chi CY, Tsai FA. Changes in serum insulin-like growth factors, not leptin, are associated with postnatal weight gain in preterm neonates. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005;29:87-92.

- (161) Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Dunger D. Circulating IGF-I Levels in Childhood Are Related to Both Current Body Composition and Early Postnatal Growth Rate. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1041-4.
  
- (162) Alexy U, Kersting M, Sichert-Hellert W, Manz F, Schoch G. Macronutrient intake of 3- to 36-month-old German infants and children: results of the DONALD study. Dortmund nutritional and anthropometric longitudinally designed study. *Ann Nutr Metab* 1999;43:14-22.
  
- (163) Hirschberg R. Effects of growth hormone and IGF-I on glomerular ultrafiltration in growth hormone-deficient rats. *Regul Pept* 1993;48:241-50.
  
- (164) Hirschberg R, Kopple JD. The Growth-Hormone Insulin-Like Growth-Factor I Axis and Renal Glomerular Function. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1417-22.
  
- (165) Hirschberg R. Insulin-like growth factor I in the kidney. *Miner Electrolyte Metab* 1996;22:128-32.
  
- (166) Feld S, Hirschberg R. Growth hormone, the insulin-like growth factor system, and the kidney. *Endocr Rev* 1996;17:423-80.
  
- (167) O'Shea MH, Miller SB, Hammerman MR. Effects of IGF-I on renal function in patients with chronic renal failure. *AJP - Renal Physiology* 1993;264:F917-F922.
  
- (168) Hirschberg R, Brunori G, Kopple JD, Guler HP. Effects of Insulin-Like Growth Factor-I on Renal-Function in Normal Men. *Kidney Int* 1993;43:387-97.
  
- (169) Chin E, Bondy C. Insulin-like growth factor system gene expression in the human kidney. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:962-8.

- (170) Koletzko B, von Kries R, Monasterolo RC, Subías JE, Scaglioni S, Giovannini M, Demmelmair H, Anton B, Gruszfeld D, Dobrzanska A, Sengier A, Langhendries JP, Rolland Cachera MF, Grote V. Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *Am J Clin Nutr* 2009;89:1502S-8S.
- (171) Rolland-Cachera MF. Rate of growth in early life: a predictor of later health? *Adv Exp Med Biol* 2005;569:35-9.
- (172) Wells JC, Chomtho S, Fewtrell MS. Programming of body composition by early growth and nutrition. *Proc Nutr Soc* 2007;66:423-34.
- (173) Scaglioni S, Agostoni C, Notaris RD, Radaelli G, Radice N, Valenti M, Giovannini M, Riva E. Early macronutrient intake and overweight at five years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:777-81.
- (174) Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307:652-9.
- (175) Mitch WE. Beneficial responses to modified diets in treating patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005:S133-S135.
- (176) Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001892.
- (177) Lacroix M, Gaudichon C, Martin A, Morens C, Mathe V, Tome D, et al. A long-term high-protein diet markedly reduces adipose tissue without major side effects in Wistar male rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:R934-R942.

- (178) Frank H, Graf J, mann-Gassner U, Bratke R, Daniel H, Heemann U, Hauneer H. Effect of short-term high-protein compared with normal-protein diets on renal hemodynamics and associated variables in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1509-16.
- (179) Skov AR, Toubro S, Bulow J, Krabbe K, Parving HH, Astrup A. Changes in renal function during weight loss induced by high vs low-protein low-fat diets in overweight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:1170-7.
- (180) Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult Hypertension and Kidney Disease: The Role of Fetal Programming. *Hypertension* 2006;47:502-8.
- (181) Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet* 2001;357:413-9.
- (182) Taittonen L, Nuutinen M, Turtinen J, Uhari M. Prenatal and postnatal factors in predicting later blood pressure among children: cardiovascular risk in young Finns. *Pediatr Res* 1996;40:627-32.

NUTRICIÓN TEMPRANA: EFECTO DE LA INGESTA DE PROTEÍNA DURANTE LOS PRIMEROS MESES DE VIDA SOBRE EL TAMAÑO Y FUNCIÓN RENALES.

Verònica Luque Moreno

ISBN:978-84-693-4055-4/DL:T.992-2010

NUTRICIÓN TEMPRANA: EFECTO DE LA INGESTA DE PROTEÍNA DURANTE LOS PRIMEROS MESES DE VIDA SOBRE EL TAMAÑO Y FUNCIÓN RENALES.

Verònica Luque Moreno

ISBN:978-84-693-4055-4/DL:T.992-2010