



EFFECTO DE LA INGESTA PROTEICA SOBRE LA FUNCIÓN CARDÍACA: PROGRAMACIÓN METABÓLICA POR LA NUTRICIÓN INFANTIL

Rosa Collell Hernández

Dipòsit Legal: T 1097-2014

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**EFECTO DE LA INGESTA PROTEICA
SOBRE LA FUNCION CARDIACA:
PROGRAMACION METABOLICA POR
LA NUTRICION INFANTIL**

Rosa Collell Hernández

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI



TESIS DOCTORAL

Rosa Collell Hernández

EFECTO DE LA INGESTA PROTEICA SOBRE LA
FUNCION CARDIACA: PROGRAMACION METABOLICA
POR LA NUTRICION INFANTIL

TESIS DOCTORAL

dirigida por el Dr Joaquín Escribano Subias

codirectores: Dr R. Closa Monasterolo

Dra N. Ferré Pallás

Departamento de Medicina y Cirugía



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2013



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

HAGO CONSTAR que este trabajo, titulado “ Efecto de la ingesta proteica sobre la función cardiaca: Programación metabólica por la nutrición infantil”, que presenta Rosa Collell Hernández para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina y Cirugía de esta universidad.

Reus, 30 julio 2013

El director de la tesis doctoral

Dr. Joaquín Escribano Subias

Efecto de la ingesta proteica sobre la función
cardiaca: programación metabólica por la
nutrición infantil

Agradecimientos

Al Dr. Escribano, sin su insistencia y confianza esta tesis no estaría aquí. Gracias por apoyarme desde el primer día que llegué a este Hospital y gracias por creer en la Cardiología Pediátrica, es un placer trabajar a tu lado.

A todas las familias que han participado en el estudio y que tan generosamente han contribuido a nuestros resultados.

A Natàlia, que me ha ayudado a plasmar mis ideas, que ha tenido una paciencia infinita con la estadística y con la que he compartido muy buenos ratos. A Verónica, por su ayuda.

A todos los compañeros de Pediatría del Hospital Sant Joan de Reus. En especial a Gemma y a Albert, con los que empecé esta aventura, gràcies porque cada día aprenc amb vosaltres a ser millor pediatra. A Cristina, por compartir algo más que despacho y ecocardio. A Begoña, fantástica compañera maternoinfantil de los martes, a la que agradezco todas sus palabras de ánimo durante estos meses.

Al Dr. Girona y al Dr. Casaldàliga que me transmitieron su amor por la Cardiología Pediátrica.

A la Dra. Albert, una gran profesional que siempre tiene un buen consejo cardiológico cuando lo necesitas. Gracias también por ser una buena amiga.

A todo el equipo de Cardiología Pediátrica del HU Vall d'Hebron, una excelente combinación por la dulzura de Begoña, la determinación de Queralt, la sencillez de Gemma, la claridad de Ferrán, la valentía de Pedro, la habilidad de Raúl y Luis y la generosidad de Assun, os admiro.

Por supuesto, a mis padres Joan y Feli. Gràcies per ser els millors pares del món, pel vostre afecte, pel vostre esforç, pel vostre recolzament, pels vostres savis consells i sobretot perquè m' heu ensenyat a ser feliç.

A mis hermanas Olga y Eva, de las que me siento tremendamente orgullosa. Sou les meves millors amigues, tinc molta sort de tenir-vos al meu costat.

A Javi y Núria, porque sois el motor de mi vida.

Resumen

Título: Efecto de la ingesta proteica sobre la función cardiaca. Programación metabólica por la nutrición infantil.

Introducción: Aunque son diversas las evidencias de que las ingestas hipo o hiperproteicas pueden afectar a la masa y función cardiaca, poco se conoce acerca del efecto sobre el corazón de diferentes ingestas proteicas en los lactantes dentro del rango recomendado.

Recientemente se ha demostrado que los niños alimentados durante el primer año de vida con una fórmula con alto contenido proteico, dentro del rango recomendado, muestran un incremento de la función y volumen renal. Este efecto en niños sanos, podría existir también entre ingesta proteica precoz y función y masa cardiaca posterior. Sería un ejemplo más de como la nutrición temprana, mediante cambios funcionales y estructurales, programaría la salud o enfermedad a largo plazo.

Metodología: El EU Childhood Obesity Programme es un proyecto de investigación europeo multicéntrico sobre las consecuencias a largo plazo de la ingesta proteica precoz debido a la programación metabólica, que se lleva a cabo en 5 países europeos. El estudio, un ensayo clínico randomizado doble ciego, compara 2 grupos de niños alimentados, durante el primer año de vida, con una formula con alto (AP) o bajo contenido proteico (BP) dentro del rango recomendado. Además, un grupo

observacional de niños alimentados con lactancia materna exclusiva (LM), también fue incluido. La ingesta dietética y los parámetros de crecimiento fueron registrados periódicamente durante los primeros dos años de vida. Los parámetros séricos que se midieron fueron la IGF-1 total, la IGF-1 libre, la IGFBP2 y la IGFBP3 a los 6 meses. Las variables cardiovasculares calculadas mediante ecocardiografía a los 2 años fueron:

Masa ventricular izquierda, masa ventricular izquierda indexada, fracción de eyección, fracción de acortamiento, TA .

Resultados: Se realizó la ecocardiografía en 141 pacientes y se consiguieron tomas de TA correctas en 110 niños. A los 24 meses de edad, el grupo AP mostraba mayor índice de masa corporal (Kg/m^2) comparado con el grupo BP (16.7 ± 1.0 vs. 16.0 ± 1.1 , $p < 0.01$) y estas diferencias persistían incluso ajustando el IMC por su z-score (0.68 ± 0.77 vs. 0.22 ± 0.84 , $p < 0.01$). La masa ventricular (g) y masa ventricular indexada ($\text{g/m}^{2.7}$) fue ligeramente superior en el grupo alimentado con fórmula AP, sin alcanzar significación estadística (29.54 ± 5.61 vs. 29.13 ± 4.25 y 42.55 ± 7.70 vs. 41.40 ± 5.97 respectivamente). Encontramos una FE (%) (69.09 ± 5.12 vs. 66.69 ± 4.89) y una FA (%) (37.69 ± 4.12 vs. 35.78 ± 3.76) significativamente más elevada en el grupo AP que en el grupo BP ($p < 0.05$ en ambos casos). La FE a los 24 meses se correlacionó de manera significativa con la ingesta proteica durante los primeros 6 meses de vida. No encontramos diferencias de TA sistólica ni diastólica entre los diferentes grupos de alimentación.

Conclusiones: Un incremento moderado de proteínas en la dieta durante el primer año de vida produce un incremento del IMC i IMC z-score a los 2

años de vida. Un incremento moderado de proteínas en la dieta durante el primer año de vida produce un incremento mantenido en la función cardíaca, concretamente en la FE y FA, medido a los dos años mediante ecocardiografía. Un incremento moderado de proteínas en la dieta durante el primer año de vida no produce cambios en la masa cardíaca de manera precoz, medido a los dos años mediante ecocardiografía. No obstante, la sobrecarga funcional detectada a esta edad, de manera mantenida, podría repercutir a largo plazo sobre la masa cardíaca, nos encontraríamos ante una primera fase de este cambio estructural. Los mecanismos que producen estos cambios cardiovasculares están mediados en parte por la IGF-1, de forma indirecta a través de una modificación de la estructura corporal y el gasto energético, y podrían formar parte de la programación metabólica.

Listado de abreviaturas

Fórmula con alto contenido proteico (AP)

Fórmula con bajo contenido proteico (BP)

Lactancia materna (LM)

Tensión arterial (TA)

Tensión arterial sistólica (TAs)

Tensión arterial diastólica (TAd)

Hipertensión arterial (HTA)

Índice de masa corporal (IMC)

Superficie corporal (SC)

Fracción de eyección (FE)

Fracción de acortamiento (FA)

Masa ventricular (MV)

Masa ventricular indexada (MVI)

Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTD)

Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (DTS)

Tabique interventricular (TIV)

Pared posterior del ventrículo izquierdo (PP)

Volumen diastólico del ventrículo izquierdo (VD)

Volumen sistólico del ventrículo izquierdo (VS)

Índice de figuras

Figura 1: Causas y consecuencias de la programación intrauterina.

Figura 2: Periodos críticos de la programación intra y extrauterina.

Figura 3: Mecanismos epigenéticos implicados en la regulación de la expresión de los genes.

Figura 4: Procesos celulares que pueden ser programados por la manipulación intrauterina del ambiente nutricional o hormonal.

Figura 5: Esquema del eje GH-IGF-1 y sus proteínas transportadoras.

Figura 6: Mecanismo del ajuste cardíaco a los requerimientos de la perfusión corporal.

Figura 7: Cuantificación de los espesores y diámetros ventriculares izquierdos según el método ASE en un ecocardiograma normal.

Figura 8: Randomización y seguimiento de los participantes en el estudio.

Figura 9: Fracción de Eyección y Fracción de Acortamiento según grupo de alimentación.

Figura 10 A y 10 B: Efecto de la ingesta proteica sobre la función cardíaca y el crecimiento.

Figura 11: Efecto sobre el eje IGF-1 según grupo de alimentación.

Figura 12: Proteínas y programación metabólica sobre el sistema cardiovascular.

Índice de tablas

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

Tabla 2: Descripción de la muestra según el tipo de alimentación.

Tabla 3: Ingesta proteica según grupo de alimentación.

Tabla 4: Antropometría a los 2 años según grupo de alimentación.

Tabla 5: Correlaciones entre las variables antropométricas a los 2 años y la masa y función cardíaca.

Tabla 6: Masa cardíaca según grupo de alimentación.

Tabla 7: Efecto de la alimentación en la FE y FA, ajustada por la antropometría.

Tabla 8: Efecto de la ingesta proteica, durante el primer mes, en la FE.

Tabla 9: Correlaciones entre el gasto energético y la masa y función cardíaca.

Tabla 10: Gasto energético según grupo de alimentación.

Índice de contenidos

1. INTRODUCCION

1.1. Introducción general	25
1.2. Programación metabólica: prenatal y postnatal	27
1.3. Programación metabólica cardiovascular	37
1.4. La hipótesis de la ingesta proteica precoz como modulador de la adiposidad: papel de la IGF-1	39
1.5. Efecto general de la ingesta de proteínas sobre la masa y función cardíaca	43
1.6. Efecto de la IGF-1 sobre la función cardiovascular	45
1.7. Posible efecto programador de la ingesta proteica y la IGF-1 sobre la función y masa cardíaca	47
1.8. Influencia de la masa corporal y el metabolismo basal sobre la estructura y función cardíaca	49

2. HIPOTESIS 55

3. OBJETIVOS 59

4. MATERIAL Y METODOS

4.1 Diseño general del estudio.....	65
4.2 Intervención nutricional	66
4.3 Muestra del estudio.....	68
4.4 Evaluación.....	68

4.4.1 Medidas antropométricas y de laboratorio.....	68
4.4.2 Evaluación dietética.....	70
4.4.3 Evaluación cardiológica.....	71

5. ANALISIS ESTADISTICO 77

6. RESULTADOS

6.1 Muestra del estudio.....	83
6.2 Ingesta proteica según el tipo de alimentación.....	87
6.3 Efecto de la ingesta proteica sobre la antropometría.....	88
6.4 Antropometría y parámetros cardiovasculares.....	89
6.5 Ingesta proteica y masa cardíaca.....	91
6.6 Ingesta proteica y función cardíaca.....	92
6.7 Ingesta proteica y TA.....	96
6.8 Efecto de la ingesta proteica sobre el eje IGF-1.....	97
6.9 Relación de la IGF-1 con la antropometría.....	99
6.10 Relación de la masa, función cardíaca y TA con el eje IGF-1.....	99
6.11 Relación entre función cardíaca y eje insulina.....	100
6.12 Efecto de la TA sobre la función y masa cardíaca	100
6.13 Efecto de la antropometría sobre la TA.....	100
6.14 Relación entre gasto energético y función y masa cardíaca.....	101

7. DISCUSION

7.1 Efecto de la ingesta proteica sobre la estructura corporal	105
7.2 Relación entre estructura corporal y cardíaca.....	107
7.3 Efecto de las proteínas sobre la masa cardíaca.....	110
7.4 Relación entre antropometría y función cardíaca.....	112

7.5 Efecto de las proteínas sobre la función cardíaca.....	113
7.6 Efecto de la insulina y la IGF-1 sobre la masa y función cardíaca.....	115
7.7 Relación entre antropometría y TA.....	117
7.8 Efecto de las proteínas y la IGF-1 sobre la TA.....	119
7.9 Proteínas y programación metabólica cardiovascular.....	120
7.10 Ingesta proteica en la primera infancia y futuras consecuencias.....	123
8. CONCLUSIONES	127
9. BIBLIOGRAFIA	131

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DE LA INGESTA PROTEICA SOBRE LA FUNCIÓN CARDÍACA: PROGRAMACIÓN METABÓLICA POR LA NUTRICIÓN
INFANTIL

Rosa Collell Hernández

DL:T 1097-2014



Efecto de la ingesta proteica sobre la función cardiaca: programación metabólica por la nutrición infantil

1.1 INTRODUCCION GENERAL

Se ha demostrado que la ingesta de proteínas puede influir en la estructura corporal general y en la masa y función de diferentes órganos y sistemas. La influencia puede deberse a un efecto directo sobre los órganos diana o de forma indirecta a través de modulaciones de la estructura corporal que pueden condicionar un sobrecarga funcional del sistema renal o cardiovascular. La influencia real de ambos mecanismos está todavía sin determinar, y es interesante explorar el posible efecto permanente de una alimentación precoz rica en proteínas sobre la función y estructura del corazón o el riñón. Aunque son diversas las evidencias de que las ingestas hipo o hiperproteicas pueden afectar a la masa y función cardiaca (1-3) poco se conoce acerca del efecto sobre el corazón de diferentes ingestas proteicas dentro del rango recomendado. Recientemente se ha demostrado que los niños alimentados durante el primer año de vida con una fórmula

con alto contenido proteico, dentro del rango recomendado, muestran un incremento de la función y volumen renal (4). Este efecto en niños sanos, podría existir también entre ingesta proteica precoz y función y masa cardiaca posterior. Sería un ejemplo más de como la nutrición, mediante cambios estructurales y funcionales, programaría la salud o enfermedad a largo plazo.

1.2 PROGRAMACION METABOLICA: PRENATAL Y POSTNATAL

El fenómeno biológico básico que relaciona las experiencias nutricionales precoces y determinadas enfermedades, lo que algunos autores denominan impronta metabólica, se caracteriza por tener: un efecto que persiste en la época adulta (Figura 1), una susceptibilidad limitada a un periodo crítico durante el desarrollo (Figura 2), un resultado específico y medible (que puede diferir cuantitativamente entre individuos) y una relación dosis-respuesta entre la exposición específica y el resultado.

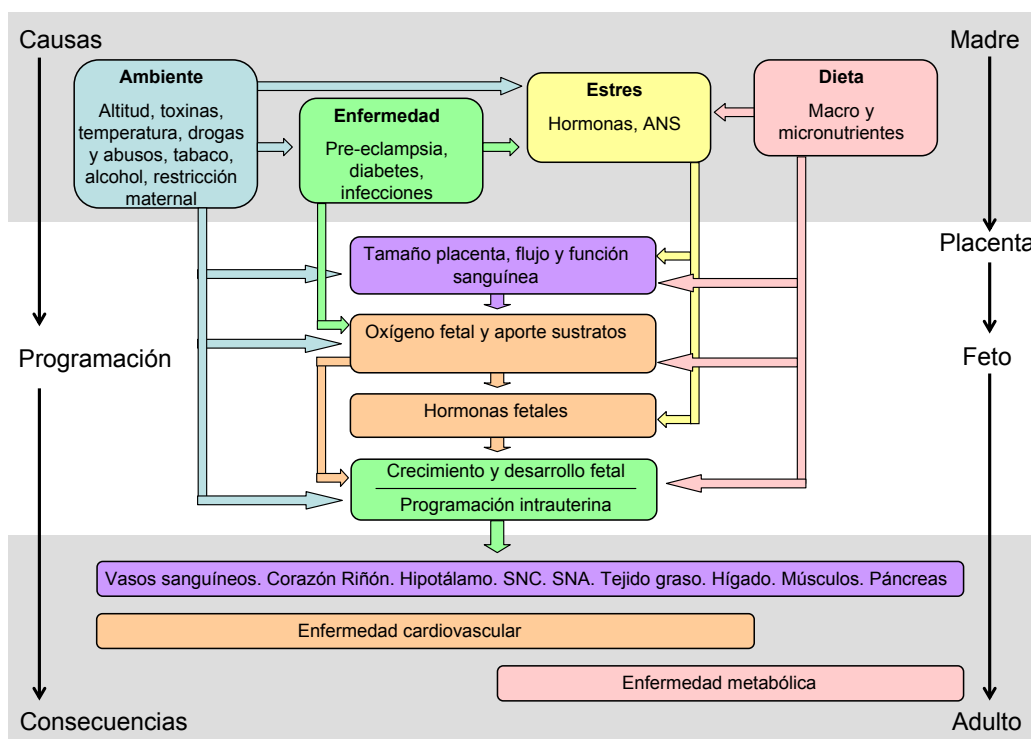


Figura 1. Causas y consecuencias de la programación intrauterina
 (Figura adaptada de Fowden A.).

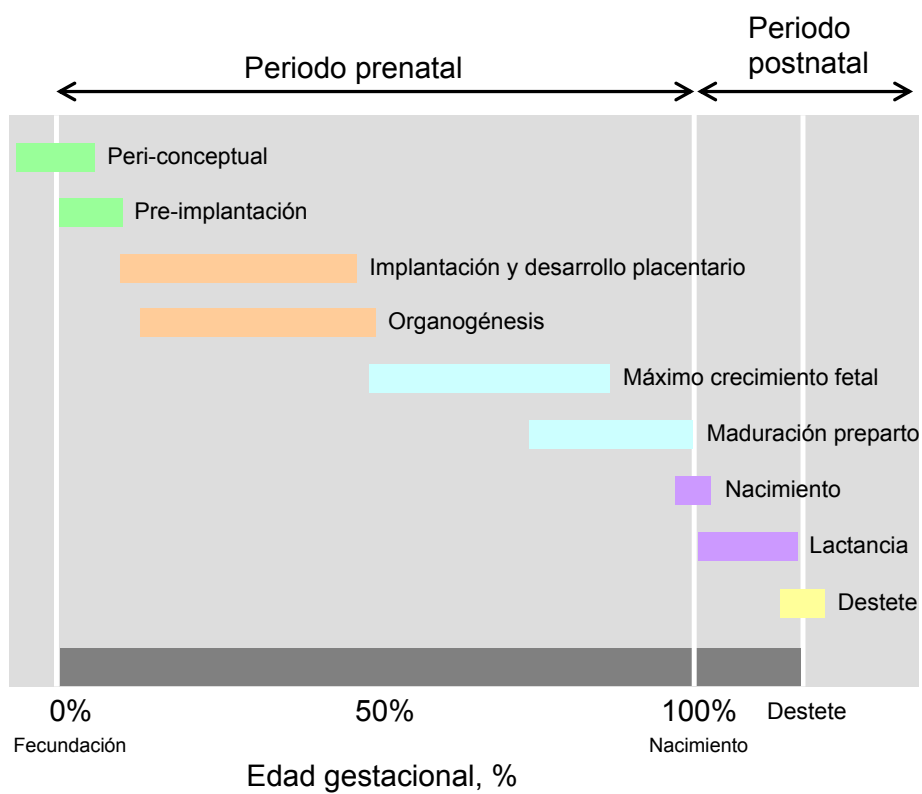


Fig 2. Periodos críticos de la programación intra y extrauterina
(Figura adaptada de Fowden A.).

La explicación simple de como la nutrición, desnutrición o sobrealimentación, puede programar la fisiología y función de los órganos es interfiriendo con los diferentes pasos de proliferación o diferenciación en el desarrollo de tejidos y órganos (5).

- Condiciones adversas durante la proliferación no impactan sobre la diferenciación de las células de un tejido y por tanto el órgano afectado se espera que sea más pequeño (menos células en total) pero con un perfil celular normal.
- En cambio, un tejido sometido a condiciones adversas durante la diferenciación puede ser de tamaño normal pero puede tener un perfil celular alterado y potencialmente menos unidades funcionales.

Los mecanismos de la programación metabólica actúan tanto a nivel morfológico como a nivel celular o molecular para almacenar la información durante toda la vida (Figura 3). Estos mecanismos potenciales son: las variaciones en la estructura del órgano, las alteraciones en el número de células, la selección clonal, la diferenciación metabólica y la poliploidización de los hepatocitos (6,7).

Variaciones en la estructura del órgano

Este mecanismo está restringido a las alteraciones morfológicas groseras que ocurren durante la organogénesis. Los resultados morfológicos de este mecanismo potencial son, por ejemplo, alteraciones en la vascularización o inervación del órgano y cambios en la yuxtaposición de los diferentes tipos de células. Si los patrones de vascularización se afectan permanentemente por la nutrición durante la organogénesis, esto puede afectar la respuesta de las células a los nutrientes o a las señales hormonales. En el hígado, por

ejemplo, la yuxtaposición específica de los hepatocitos, células endoteliales y células de Kupfer determinada durante la organogénesis puede tener una influencia persistente sobre el metabolismo hepático (6).

Alteraciones en el número de células

Este mecanismo se caracteriza por una alteración permanente en el número de células. Durante el desarrollo, los órganos pueden incrementar su tamaño incrementando el número de células (hiperplasia) o incrementando el tamaño de las células (hipertrofia). La tasa de proliferación celular depende directamente de la disponibilidad de los nutrientes y puede depender indirectamente del estatus nutricional general del organismo mediante señales hormonales que controlan la proliferación celular. Un exceso o limitación de nutrientes durante estos periodos críticos de crecimiento hiperplásico que afectan la tasa de división celular pueden dejar cambios permanentes en el número de células.

Por ejemplo, este fenómeno se ha examinado en el SNC de las ratas. Una malnutrición severa durante el periodo de hiperplasia de las células del cerebro resulta en cambios permanentes en el número de estas células, en cambio la malnutrición durante periodos posteriores de hipertrofia de las células cerebrales no produce estos cambios permanentes (8).

Selección clonal

Determinadas características pueden ofrecer ventajas a clones específicos para competir por el suministro de nutrientes disponibles. Estas diferencias sutiles entre las células que proliferan son la base para la selección clonal. La selección clonal trabaja con el crecimiento desproporcionado de la población con las células que proliferan más rápidamente. Por lo tanto, 2 poblaciones similares y heterogéneas de células que se dividen rápidamente

pueden desarrollar características metabólicas distintas como resultado de condiciones microambientales diversas.

Si, por ejemplo, el ambiente nutricional es deficiente en ácidos grasos estructurales, las células con una vía lipogénica ligeramente más activa podrían poblar de manera desproporcionada un tejido.

Diferenciación metabólica

Podríamos decir que se trata del mecanismo más complejo. La diferenciación enzimática es el proceso por el que, en el curso del desarrollo prenatal o postnatal precoz, los diferentes órganos adquieren sus patrones enzimáticos característicos. La diferenciación metabólica representa el proceso por el que las células desarrollan un patrón cuantitativo estable de expresión genética basal e inducible, por lo que la diferenciación metabólica no pertenece solo a los enzimas sino también a los factores de transcripción, hormonas, receptores hormonales, transportadores transmembrana y otros elementos.

Conocemos que la expresión de los genes está regulada por factores epigenéticos entre los que se encuentran: la metilación del DNA, la modulación de la estructura de la cromatina y los microRNAs.

El término epigenético se refiere a cambios en la expresión de los genes, que se pueden heredar y que no son el resultado de cambios en la secuencia de DNA sino a alteraciones relacionadas con la traducción de la información genética. A diferencia de la información genética, que es extremadamente estable, los eventos epigenéticos son reversibles y responden a señales endógenas y exógenas (el ambiente). Pueden verse afectados por factores ambientales que actúan in útero y durante el periodo neonatal, por ejemplo

las dietas maternas, o durante el crecimiento también por factores nutricionales. Los marcadores epigenéticos sirven como memoria de exposición a ambientes inapropiados y pueden inducir cambios a largo plazo en la expresión de los genes, incluso produciendo enfermedad en la época adulta, se han implicado en el cáncer, la obesidad, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares.

La metilación del DNA

Representa uno de los mecanismos epigenéticos mejor estudiados. Se ha visto que incluso breves periodos de desnutrición durante el desarrollo fetal o postnatal temprano pueden modificar la metilación del DNA y alterar la expresión de los genes durante un periodo de tiempo suficiente como para comprometer la fisiología y el metabolismo normal. Estudios en ratas han sugerido que la exposición a dietas maternas bajas en proteínas producen hipometilación y, por consiguiente, sobreexpresión de determinados genes (9). Estos hallazgos han sido corroborados por estudios experimentales en los cuales se ha demostrado el impacto de las dietas maternas durante la gestación sobre el patrón de metilación del DNA y de los genes responsables del control de la tensión arterial (TA) (10). Otro estudio reciente en cerdos, examina los efectos del exceso o la restricción de proteínas en las madres sobre su descendencia y encuentra alteraciones en los patrones de expresión de una variedad de genes implicados en la metilación del DNA y el metabolismos de la metionina, aminoácido esencial en este proceso (11).

Modulación de la estructura de la cromatina

La cromatina es el material genético de la célula eucariota que se encuentra en el núcleo y que está constituida principalmente por moléculas de DNA asociadas a histonas y otras proteínas. Estas histonas pueden sufrir modificaciones catalizadas por diferentes enzimas (acetilación, metilación, fosforilación) y que dividen al genoma en activo o eucromatina, DNA accesible para la transcripción e inactivo o heterocromatina, DNA inaccesible para la transcripción. Por ejemplo, la metilación y acetilación de las histonas son mecanismos epigenéticos que juegan un importante papel en la adipogénesis (12).

MicroRNAs

Pequeñas moléculas de RNA con 20-25 nucleótidos que también juegan un importante papel en el control epigenético y que regulan la expresión de los genes vía mRNA y/o mediante la represión de la traducción. Mientras que está claro su protagonismo en la etiología del cáncer, su papel sobre la programación aun requiere más estudios. Algunos trabajos recientes han demostrado que la restricción materna de nutrientes puede alterar permanentemente la expresión de los microRNAs en las aortas de ratas recién nacidas (13).

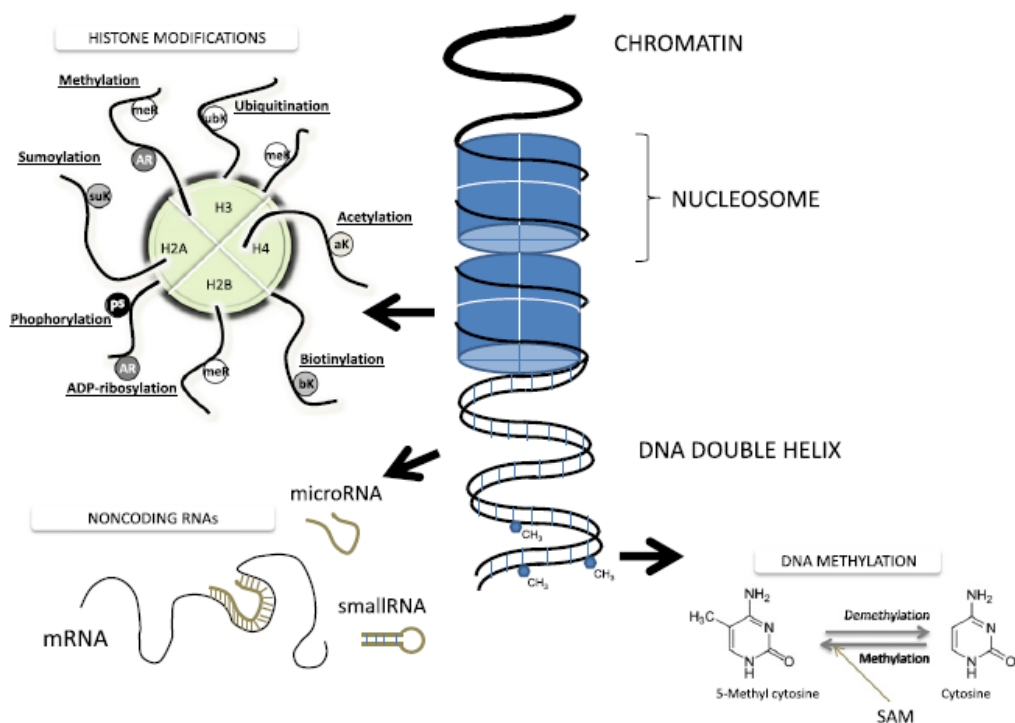


Figura 3. Mecanismos epigenéticos implicados en la regulación de la expresión de los genes (Figura adaptada de F.I. Milagro et al.).

Poliploidización de los hepatocitos

Las células poliploides, como los hepatocitos, los cardiomiocitos o los megacariocitos, son aquellas que contienen más cromosomas de los normales. En humanos y en ratas el periodo de poliploidización de los hepatocitos ocurre durante el desarrollo postnatal y no continúa a través de la edad adulta. Durante el periodo de amamantamiento, los hepatocitos de las ratas son exclusivamente diploides y mononucleados (2N). El inicio de la poliploidización parece coincidir con el destete, a las 4-5 semanas de edad cerca de la mitad de los hepatocitos son binucleados (2N-2N) y a las 8 semanas encontramos un mosaico más estable de hepatocitos

mononucleados tetraploides (4N), diploides (2N), binucleados tetraploides (4N-4N) y mononucleados octaploides (8N). La poliploidización hepática sirve para incrementar la actividad metabólica hepática mejorando la expresión genética basal y inducible respecto a la de un órgano diploide puro. Las señales que determinan el momento y la extensión de la poliploidización no están claras pero, ya que este proceso está restringido a un periodo limitado del desarrollo postnatal, es posible que el estatus nutricional durante este periodo afecte permanentemente la ploidía del hígado y por tanto el metabolismo en la época adulta.

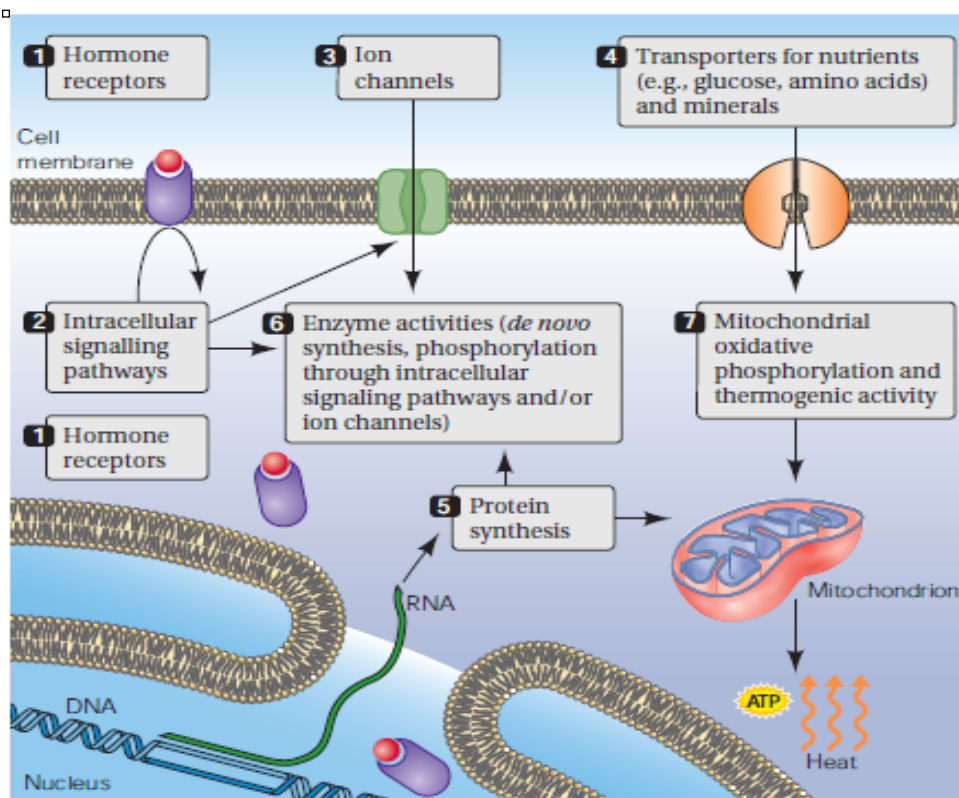


Fig 4. Procesos celulares que pueden ser programados por la manipulación intrauterina del ambiente nutricional o hormonal. 1) Receptores hormonales 2) Vías de señalización intracelular 3) Canales iónicos 4) Transportadores de nutrientes (glucosa o AA) o minerales 5) Síntesis proteica 6) Actividad enzimática por la síntesis de novo o la fosforilación a través de las vías de señalización intracelular y/o los canales iónicos 7) La fosforilación oxidativa mitocondrial y la actividad termogénica. (Figura adaptada de Fowden A.).

1.3 PROGRAMACION METABOLICA CARDIOVASCULAR

Estudios clínicos y experimentales sugieren que determinados factores externos, como una reducción o exceso de nutrientes, que inciden en etapas precoces de la vida intrauterina juegan un importante papel en el desarrollo de desórdenes metabólicos, hormonales y cardiovasculares a largo plazo. El corazón es especialmente sensible a los cambios nutritivos durante este periodo, es lo que llamamos el remodeling cardiaco, que puede cambiar definitivamente la estructura, función y fisiología del corazón, incluso produciendo enfermedades cardiovasculares mediante hipertrofia cardiaca, muerte celular y fibrosis. Esta nutrición temprana durante un periodo sensible del desarrollo, probablemente durante la época de máxima proliferación/diferenciación de los cardiomiocitos, programaría la salud o enfermedad a largo plazo (14) mediante estos cambios funcionales y estructurales.

La programación metabólica no tiene porque desaparecer al nacer y de hecho Barker sugiere que algunos factores relacionados con el riesgo cardiovascular se pueden programar también por la nutrición durante la infancia (15-17), hablaríamos entonces de una impronta postnatal. Como ejemplo, algunos autores encuentran una relación inversa entre el peso al año de vida y enfermedad coronaria (18) y otros una disminución de los valores de colesterol total plasmático, colesterol HDL y triacilglicerol a los 6 meses en descendientes de ratas expuestas a una dieta hipoproteica durante la lactancia (19).

Programación metabólica y tensión arterial

La hipertensión es un problema de salud pública muy importante por su alta prevalencia y su asociación con un incremento del riesgo cardiovascular y renal. La reducción en la TA supone un componente potencial de la estrategia de salud pública, una reducción del 1% en los niveles de TA sistólica (TAs) se asocia con un 1.5% de reducción en todas las causas de mortalidad (20).

La TA en el periodo neonatal refleja fenómenos distintos a los de la TA medida solo algunos meses después y por tanto no es un buen predictor de la hipertensión futura porque refleja el desarrollo de las estructuras y la función cardiaca durante la vida fetal. A los 6 meses de vida, en cambio, los niveles de TA se correlacionan con niveles tomados más tarde en la adolescencia o la época adulta, sugiriendo que los precursores de la hipertensión esencial pueden estar presentes en la infancia (21,22).

Pocos son los estudios en niños que apoyen la influencia de la nutrición infantil en la TA futura. El sodio ha sido el nutriente más ampliamente estudiado y los resultados respecto a los macronutrientes no son concluyentes por el escaso número y el diseño de los estudios. Por ejemplo, la suplementación de las fórmulas de inicio con LC-PUFA se ha asociado con disminución de la TA a los 6 años y en cambio no se ha demostrado efecto sobre la TA en los niños cuando sus madres recibieron estos suplementos durante los primeros cuatro meses de lactancia. También se ha hablado del efecto protector de la lactancia materna (LM) en la hipertensión arterial (HTA) y se ha postulado que la ingesta más elevada de proteínas en los niños alimentados con biberón, estimularía la secreción de IGF-1, incrementaría la adiposidad y como resultado de esta, incrementaría la resistencia periférica a la insulina que persistiría en la adolescencia y en la

época adulta (23). La resistencia insulínica, a su vez, elevaría la TA por estímulo del Sistema Nervioso Simpático (24) y incremento de la retención renal de sodio (25).

En cambio, varios son los estudios que apoyan la influencia de la nutrición prenatal en la TA. En concreto, la evidencia sugiere que la nutrición prenatal hipoproteica puede programar la estructura renal futura, disminuyendo el número de nefronas y produciendo HTA (26).

Los cambios en la TA podrían estar relacionados también con la disfunción del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los estudios han mostrado un aumento de la actividad del enzima convertidor de la angiotensina y una alteración de la expresión renal de los receptores de la angiotensina II (27,28) y el tratamiento con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina y con antagonistas del receptor de la angiotensina II parece revertir el efecto de la programación de las dietas maternas (29).

1.4 LA HIPOTESIS DE LA INGESTA PROTEICA PRECOZ COMO MODULADOR DE LA ADIPOSIDAD: PAPEL DE LA IGF-1

El factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-1) es una cadena de polipéptidos con un efecto metabólico a corto plazo similar al de la insulina y un efecto a largo plazo similar al de la hormona de crecimiento (GH). Inicialmente se creía que se sintetizaba exclusivamente en el hígado bajo el control de la GH pero hoy se conoce que también se produce en otro tipo de células. La actividad mitogénica de la IGF-1 está mediada principalmente a través de su receptor, localizado en la superficie celular.

La IGF-1 se une a proteínas específicas (IGFBPs) en el plasma y los tejidos que regulan la concentración y su actividad biológica, cada una de ellas tiene unas propiedades estructurales y bioquímicas únicas y se ha demostrado que incrementan y atenúan la proliferación, diferenciación y apoptosis celular mediada por IGF-1 (30). Las seis IGFBPs son producidas por una gran variedad de tejidos biológicos, se encuentran en varios fluidos y pueden funcionar localmente regulando las acciones de la IGF. La IGFBP2, la segunda proteína transportadora más abundante en la circulación, se encuentra de manera significativa en el suero y líquido cefalorraquídeo, es una proteína no glicosilada de 31-36 kDa e inhibe las acciones de la IGF impidiendo la unión a su receptor. Los niveles séricos de esta proteína aumentan de manera significativa, en adultos y niños, en situaciones de restricción proteica y a pesar de presentar una ligera variación circadiana, una única determinación suele proporcionar suficiente información. No existen diferencias por sexos y en niños normales, el patrón edad-dependiente es opuesto al de la IGFBP3, los niveles son altos al nacer y van descendiendo progresivamente hasta el final de la pubertad. La proteína transportadora más abundante en la circulación es la IGFBP3, con una masa molecular de 38-43 kDa y que se asocia con la molécula de IGF y una subunidad de 80 kDa (ALS) para formar un complejo ternario de 150-200 kDa. Un 75% de las IGFs están unidas a este complejo, un porcentaje menor (25%) se une a las demás proteínas transportadoras y sólo menos de un 1% se encuentra en su forma libre. El hecho de que la IGFBP3 sea la más abundante en el suero humano no necesariamente significa que sea la proteína transportadora que más se produce, esta particularidad es debida a su vida media mucho más larga (15-20 h) que la de las demás IGFBP (1-2 h en el caso de la IGFBP2) (31). Algunas de estas proteínas transportadoras tienen también una acción independiente de la

IGF-1, por ejemplo publicaciones recientes indican que la IGFBP3 puede inhibir el crecimiento celular y bloquear el acceso de la IGF-1 a su receptor (32) (Figura 5).

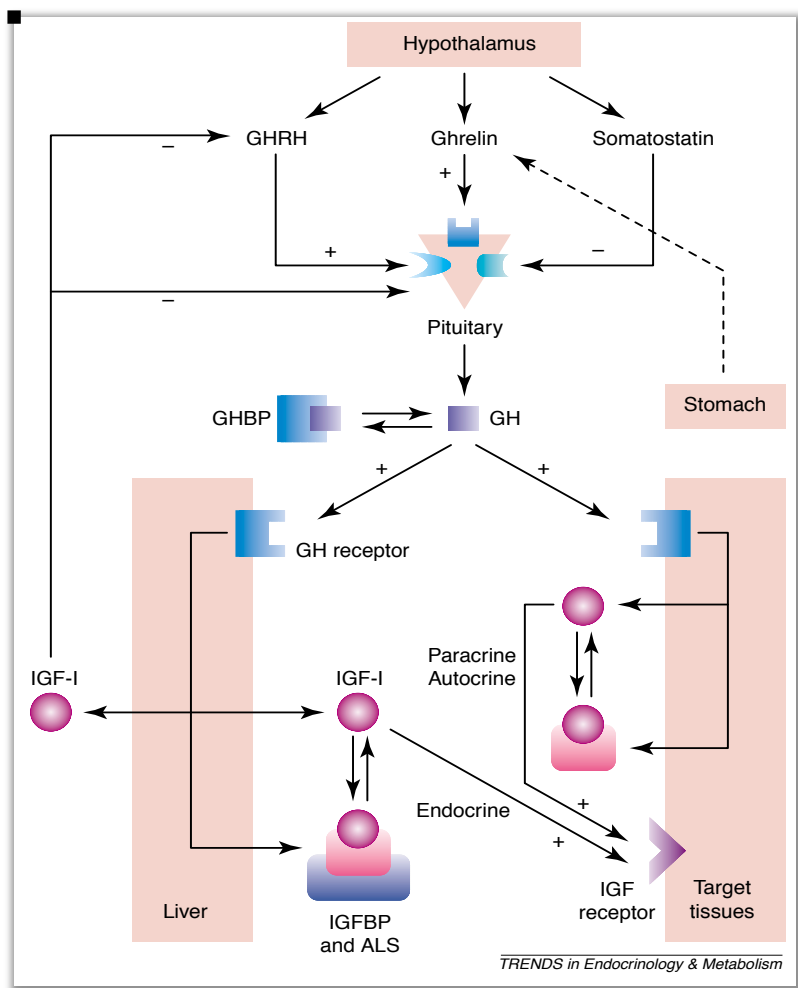


Figura 5. Esquema del eje GH-IGF-1 y sus proteínas transportadoras. GH es segregada por la glándula pituitaria bajo el control de las hormonas hipotalámicas, somatostatina y GHRH y de la grelina gástrica. GHRH y grelina se unen a sus respectivos receptores en la glándula pituitaria y estimulan la secreción de GH. La somatostatina inhibe la secreción de GH. GH circula, unida a GHBP y actúa a través de receptores específicos en la superficie celular. La mayoría de las acciones anabólicas de la GH están mediadas por la IGF-1, que se produce en diferentes tejidos, principalmente en el hígado. IGF-1 actúa a través de sus receptores mediante mecanismos endocrinos, paracrinos y autocrinos. IGF-1 está presente en la circulación y en el espacio extracelular, la mayoría unida a sus IGFbps que coordinan y regulan las funciones biológicas de las IGFs. Aproximadamente un 99% de la IGF-1 circulante está unida a un complejo ternario que comprende la IGF-1, IGFBP-3 y una subunidad ALS. El mayor productor de IGFbps circulantes y ALS es el hígado. IGF-1 inhibe a la GHRH y la secreción de GH mediante un mecanismo de feedback negativo clásico (Figura adaptada de Holt R.).

La situación nutricional y la dieta, concretamente el suministro de energía y proteínas son reguladores de la IGF-1 y las IGFbps. Así vemos como la actividad biológica de la IGF-1 disminuye en situaciones de malnutrición crónica como el kwashiorkor, el marasmo o la anorexia nerviosa, debido a una reducción de la concentración de IGF-1 en suero y a un incremento de los inhibidores de la acción de la IGF-1. El ayuno también disminuye la concentración de IGF-1 y la restricción energética solo en aquellos pacientes que no son capaces de utilizar sus reservas como fuente de energía para la síntesis proteica normal. Por contra, otros factores dietéticos como una ingesta proteica elevada, pueden incrementar la secreción de insulina y IGF-1 (25,33) que actúan como factores hormonales adipogénicos, estimulando el crecimiento (33) y la actividad adipogénica (34).

1.5 EFECTO GENERAL DE LA INGESTA DE PROTEINAS SOBRE LA MASA Y FUNCION CARDIACA

De acuerdo con estos hallazgos, algunas publicaciones han hecho referencia al efecto de la ingesta proteica sobre la masa y función cardiaca. Por ejemplo, Webb describe que una malnutrición proteico-calórica, frecuente en pacientes hospitalizados y que puede pasar desapercibida, puede tener consecuencias cardiacas importantes (1). Los estudios radiológicos encuentran una disminución del tamaño cardiaco del 37% en pacientes hospitalizados malnutridos, que se relaciona con una disminución del 22% de la masa ventricular izquierda medida mediante ecocardiografía (35). El

aporte proteico insuficiente, tal como se ha documentado también en el Kwashiorkor o en la anorexia nerviosa, resulta en una pérdida proporcional de la masa miocárdica, comprobada mediante estudios patológicos que han mostrado atrofia y vacuolización de las fibras musculares cardíacas, con una disminución del tamaño y en ocasiones fragmentación de las miofibrillas (2). Una de las consecuencias de la pérdida de masa cardíaca es la disminución del gasto cardíaco, que raramente se traduce en insuficiencia cardíaca congestiva gracias a varios mecanismos compensadores que enmascaran los efectos de esta atrofia miocárdica, sobre todo a través de un estado hipoadrenérgico. Los bajos niveles de catecolaminas producen disminución de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial, por una disminución de los niveles de renina, angiotensina y aldosterona, que se traduce en una disminución del consumo de oxígeno y de la demanda metabólica. Sólo en situaciones donde exista un aumento de la demanda metabólica, como la que puede ocurrir durante la cirugía, o un fallo cardíaco crónico se puede poner de manifiesto clínicamente esta atrofia.

Scognamiglio hace referencia a la suplementación oral con aminoácidos, en gente mayor, para incrementar la fracción de eyección (FE) (36). Además, Moreira describe que en ratas se ha observado, de manera precoz, hipertrofia ventricular izquierda inducida por sobrealimentación. Un incremento de leptina y insulina podría, al menos en parte, ser el responsable de este remodeling cardíaco. En los animales sobrealimentados durante el primer mes de vida se encontraron valores elevados de leptina y insulina (3). La insulina ha estado descrita como la mediadora de la respuesta intrínseca del corazón al estado nutricional debido a sus efectos sobre el metabolismo cardíaco, principalmente sobre el transporte de glucosa. Además se ha demostrado que la leptina puede actuar a través de algunos componentes de la cascada de la insulina (37).

1.6 EFECTO DE LA IGF-1 SOBRE LA FUNCIÓN CARDIOVASCULAR

La GH y IGF-1 están implicados en la regulación de la morfología y función cardiovascular (38). La IGF-1 tiene efectos cardíacos específicos, esta hormona y sus receptores están presentes en el miocardio tanto del feto como del adulto. En cuanto al papel de la IGF-1 en el crecimiento cardíaco, se ha descrito que incrementa la síntesis proteica y de DNA cardíaco y que reduce la degradación proteica, participando en la proliferación y maduración neonatal de los cardiomiocitos (39). La IGF-1 también tiene un papel importante en la respuesta hipertrófica del miocardio. En cuanto a la función cardíaca, se ha demostrado que mejora la función miocárdica en ratas adultas sanas (40), en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (41) y en humanos sanos (42) gracias a su capacidad para disminuir las resistencias vasculares sistémicas y a sus propiedades inotrópicas. Estas propiedades inotrópicas tienen lugar a través de un incremento en la síntesis de proteínas contráctiles y a la activación de señales intracelulares directamente relacionadas con la elevación del calcio intracelular.

La GH, segregada por la glándula pituitaria bajo el control de las hormonas hipotalámicas somatostatina, grelina y GHRH, también es esencial para mantener la estructura y función cardíaca dentro de la normalidad y es una de las principales hormonas que estimulan la producción de IGF-1 (Figura 4). Por contra, la IGF-1 probablemente media muchos de los efectos de la GH, principalmente el crecimiento cardíaco o el incremento de la contractilidad, el gasto cardíaco y la FE (43).

Por este motivo es razonable especular que los cambios en la función y

masa cardíaca debidos al déficit o hipersecreción de GH pueden ser resultado de la IGF-1. Los humanos con déficit o resistencia adquirida a la hormona de crecimiento pueden presentar atrofia y disfunción cardíaca (44) que podría ser reversible con reposición de la GH o IGF-1. Por otro lado, varios estudios muestran que un incremento de la masa ventricular izquierda (MV) y masa ventricular izquierda indexada por superficie corporal (MVI), está presente en acromegálicos jóvenes normotensos, sugiriendo una relación directa causa-efecto entre la hipersecreción de GH/IGF-1 y el desarrollo de anomalías cardíacas precoces en estos pacientes (45-47). La administración exógena de GH y IGF-1 también induce una respuesta cardíaca hipertrófica en ratas adultas (40) y tiene un efecto directo sobre la contractilidad miocárdica en estos mismos animales cuando existe un fallo ventricular izquierdo (48).

1.7 POSIBLE EFECTO PROGRAMADOR DE LA INGESTA PROTEICA Y LA IGF-1 SOBRE LA FUNCIÓN Y MASA CARDIACA

El remodeling cardíaco más ampliamente descrito y mejor caracterizado en animales, hasta la fecha, es debido a la ingesta de dietas hipoproteicas durante la gestación. Se ha descrito que los descendientes de ratas que han estado expuestas a una restricción proteica durante la gestación, presentan una reducción del número de cardiomiocitos por un incremento en la apoptosis. Este proceso se compensa con una hipertrofia concéntrica de estas mismas células que da lugar a una progresiva hipertrofia de la pared del ventrículo izquierdo (49,50) y que puede comprometer también la función cardíaca a largo plazo (51). El máximo efecto se ha observado cuando las dietas hipoproteicas se administran a la madre durante la segunda mitad de la gestación, aunque este efecto es menor que si se administran durante toda la gestación.

No existe ningún motivo por el cual la programación metabólica tenga que estar restringida a la vida fetal, varios estudios corroboran que este periodo sensible se extiende a lo largo de toda la época neonatal y que la nutrición durante este periodo puede tener consecuencias a largo plazo (52,53).

Se ha postulado que el aporte de proteínas en la dieta durante los primeros meses de vida también puede ser un importante determinante en el eje de GH y en la secreción de GH posterior, como lo demuestran algunos estudios en ratas jóvenes que son expuestas de manera temporal a una restricción proteica y en las que se observa una reducción en la concentración de GH en la edad adulta y una alteración del eje neuroendocrino de la GH (54).

La producción de IGF-1, mediador importante de la acción de la GH en los tejidos periféricos, también se ve afectada por la malnutrición energético-proteica durante las primeras semanas de vida. Se ha comprobado que en ratas expuestas a una restricción proteica entre la 3ª y la 6ª semana de vida existe una alteración de la secreción IGF-1, las concentraciones en suero y en tejido cardíaco a las 12 semanas de vida no muestran el incremento esperado asociado con el catch-up compensatorio (55).

Tal como ya se ha comentado, por contra, una sobrealimentación durante el primer mes de vida puede producir hipertrofia cardíaca como consecuencia de cambios metabólicos (3). Estos cambios, como obesidad y un aumento de la insulina plasmática, se ha comprobado que persisten en la época adulta juntamente con un incremento en el tamaño cardíaco (56).

Por todo lo expuesto, se nos plantea la duda de si la nutrición temprana y más en concreto las proteínas podrían programar la estructura y función cardiovascular a largo plazo mediante la programación del eje GH-IGF-1.

1.8. INFLUENCIA DE LA MASA CORPORAL Y EL METABOLISMO BASAL SOBRE LA ESTRUCTURA Y FUNCION CARDIACA

- Posible influencia de la ingesta de proteínas sobre el gasto energético y la masa corporal. Capacidad de programing de este efecto.

Recordemos que el organismo tiene unas necesidades energéticas destinadas a mantener las funciones vitales, el crecimiento y el nivel apropiado de actividad física. La energía ingerida a través de los alimentos va a ser destinada y utilizada por el organismo para el metabolismo basal, la actividad física y el efecto termogénico de los alimentos, fundamentalmente. El metabolismo basal constituye el 60% del gasto energético diario total. La tasa metabólica basal es la fracción del gasto energético consumida por un sujeto que está acostado, en reposo físico y mental, tras 12 h de ayuno y en condiciones de neutralidad térmica. Las necesidades energéticas debidas a la tasa metabólica basal se explican por la necesidad de mantenimiento de procesos vitales como la respiración, la circulación sanguínea, la síntesis de constituyentes orgánicos, el bombeo de iones a través de las membranas, el mantenimiento de la temperatura... Varios factores influyen en el metabolismo basal como el tamaño corporal, la distribución de la masa grasa y magra, la edad, algunas enfermedades, factores genéticos y la actividad del Sistema Nervioso Simpático. En la actualidad existen métodos directos y indirectos para la determinación

del gasto energético total. Los métodos directos incluyen el agua doblemente marcada y entre los métodos indirectos se encuentra la medición de la antropometría (57,58).

Recientemente se ha demostrado la influencia de la ingesta proteica precoz sobre la masa corporal posterior, aludiendo una vez más a la capacidad de programing de la nutrición temprana. Según el estudio de Koletzko et al. un incremento del contenido proteico de las fórmulas infantiles durante el primer año de vida, se ha asociado con un aumento de peso y índice de masa corporal a los 2 años (23).

Uno de los métodos más ampliamente aceptados para hacer el cálculo estimado del gasto energético, tal como hemos comentado, tiene en cuenta el peso y la talla y sostiene que a mayor peso, mayor gasto energético (59), por este motivo deducimos que el efecto programing de la ingesta proteica actúa también sobre el gasto energético.

- Influencia a corto y largo plazo del incremento del metabolismo basal sobre la función cardiovascular.

El gasto energético está íntimamente relacionado con el trabajo cardíaco, un incremento en la superficie corporal se acompaña de un incremento en el gasto cardíaco y en el consumo de oxígeno, a mayor superficie corporal requerimientos de O₂ más elevados (60). En reposo, el consumo de oxígeno es de aproximadamente 3.5 ml de O₂ por Kg de peso y por minuto y se relaciona directamente con las necesidades de energía, según la fórmula de Fick depende directamente del gasto cardíaco y de la diferencia arteriovenosa de oxígeno .

Recordemos que el gasto cardíaco es el producto de la frecuencia cardíaca por el volumen latido y que este a su vez depende de la fracción

de eyección o contractilidad cardíaca y del volumen ventricular o precarga.

Recordemos además que el corazón debe adaptar su funcionamiento a las necesidades ampliamente variables del cuerpo, para que cada órgano reciba suficiente sangre para atender a sus requerimientos metabólicos. El corazón es capaz de aumentar su rendimiento aumentando la frecuencia cardíaca a la cual se contrae y aumentando la fuerza de contracción, con lo cual expulsa más sangre a cada latido. La fuerza de la contracción aumenta por mecanismos humorales y nerviosos que alteran el estado metabólico del miocardio, o bien por estiramiento del miocardio para aumentar su longitud de reposo o tensión. El corazón, como todo músculo estriado, responde al estiramiento con una tensión aumentada en reposo y con una contracción más vigorosa. Esta respuesta es intrínseca e instantánea; es decir, tiene lugar en la contracción siguiente al estiramiento. En el estado metabólico del miocardio influye la velocidad del flujo de la sangre coronaria, que determina la velocidad de liberación del oxígeno y de los substratos metabólicos, así como el lavado de CO₂ y de metabolitos. Además, las catecolaminas, también actúan sobre la capacidad de trabajo del corazón, influyendo directamente en el metabolismo miocárdico y en la contracción a nivel celular, y también por tener un efecto indirecto sobre el flujo coronario a través de la dilatación coronaria. El aumento de la frecuencia cardíaca, como comentábamos, aumenta el gasto cardíaco, en tanto que el volumen sistólico no esté desproporcionadamente disminuido. El posible aumento de la frecuencia cardíaca está limitado a 2 o 3 veces el nivel de reposo; puesto que un ejercicio intenso puede

requerir un aumento de hasta 10 veces el gasto cardíaco en reposo, a veces debe aumentar el volumen sistólico. Normalmente el corazón expulsa solo del 50-60% de su volumen con cada latido; de aquí que una contracción más poderosa aumenta el volumen sistólico expulsando una porción mayor de este volumen residual. Entre los mecanismos que aumentan la fuerza de contracción miocárdica y su capacidad para realizar el trabajo sistólico se encuentran, como ya comentábamos, las catecolaminas (Figura 6).

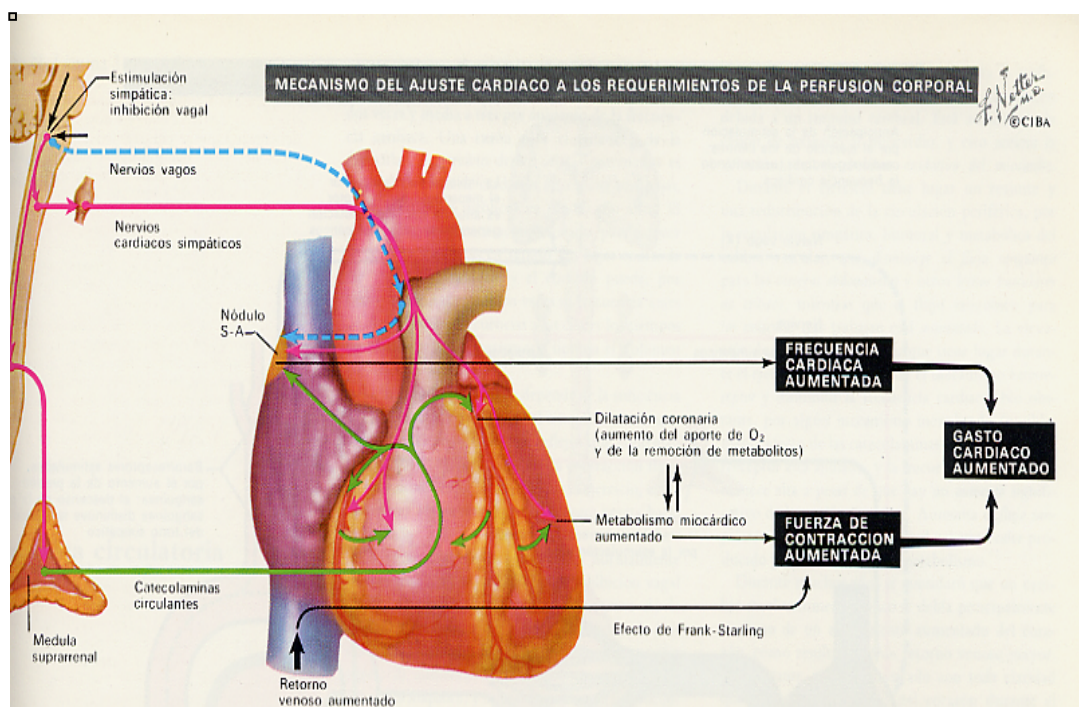
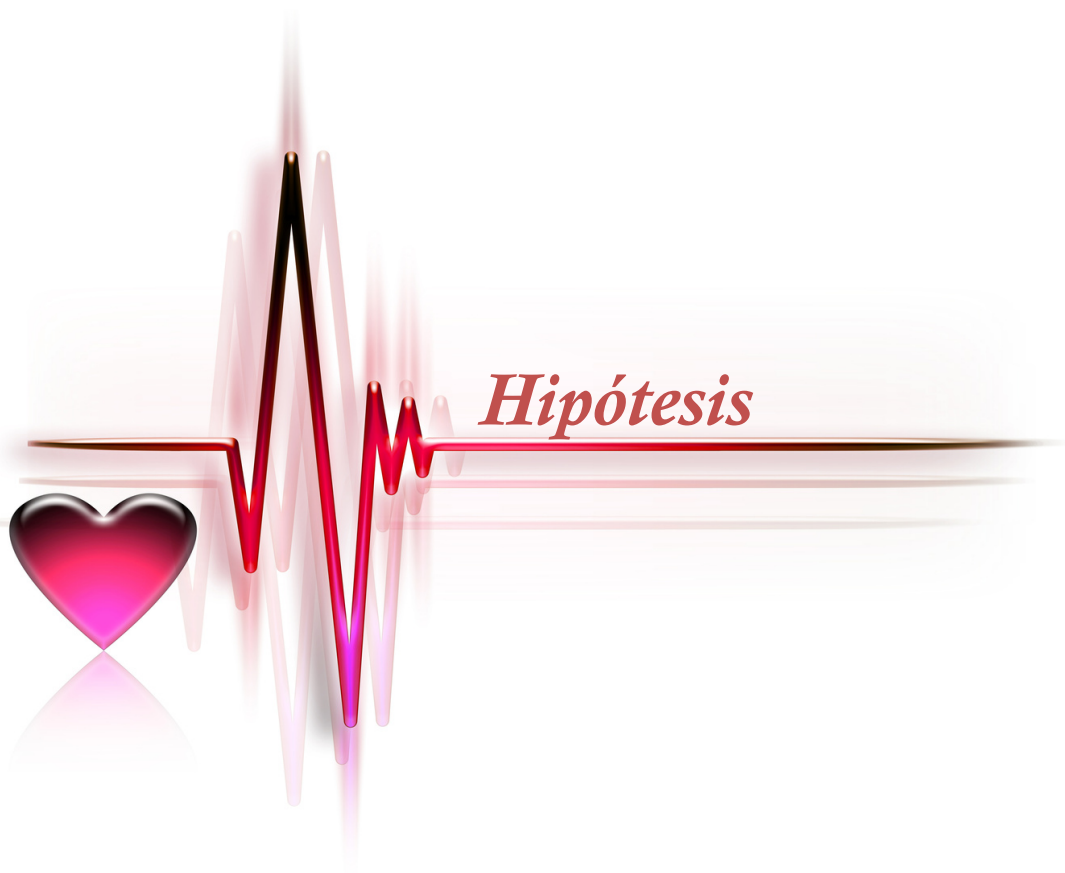


Figura 6. Mecanismo del ajuste cardíaco a los requerimientos de perfusión corporal. (adaptada de F Netter)

Las variaciones de la función cardíaca podrían influir a largo plazo sobre la masa cardíaca, conocemos por estudios en animales que determinados agentes humorales como las catecolaminas también se han implicado en la hipertrofia ventricular y el remodeling cardíaco inducido por el ejercicio en el que existe un aumento de la fracción de eyección mantenido (61).



Hipótesis

1. Un incremento moderado de proteínas en la dieta durante el primer año de vida podría producir un incremento mantenido en la función cardíaca, medido a los dos años de vida.
2. Un incremento moderado de proteínas en la dieta durante el primer año de vida podría producir un incremento mantenido en la masa cardíaca, medido a los dos años de vida.
3. Un incremento moderado de proteínas en la dieta durante el primer año de vida podría producir modificaciones de la TA.
4. Estos mecanismos podrían estar mediados en parte por la IGF-1, de forma directa o a través de una modificación de la estructura corporal y podrían reflejar el efecto de una programación metabólica precoz nutricional.



Objetivos

Objetivo primario:

Determinar la relación entre la ingesta proteica precoz y la masa y función cardíaca posterior en niños sanos.

Objetivos secundarios:

Determinar la relación entre la ingesta proteica precoz y la TA posterior en niños sanos.

Estudiar el papel de la IGF-1 en la función y crecimiento corporal y cardíaco inducido por el incremento de la ingesta proteica.



Material y métodos

4.1 DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Tipo de estudio: ensayo clínico nutricional multicéntrico, randomizado, doble ciego. El EU Childhood Obesity Programme es un proyecto de investigación europeo multicéntrico sobre las consecuencias a largo plazo de la ingesta proteica precoz debido a la programación metabólica, que se empezó en el 2002 y se llevó a cabo en 5 países europeos : Bélgica (Bruselas y Liege), Alemania (Munich y Nuremberg), Italia (Milán), Polonia (Varsovia) y España (Reus y Tarragona). El estudio, un ensayo clínico randomizado doble ciego, compara 2 grupos de niños alimentados, durante el primer año de vida, con una fórmula con alto (AP) o bajo contenido proteico (BP) dentro del rango recomendado. Además, un grupo observacional de niños alimentados con lactancia materna exclusiva (LM), también fue incluido. 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 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 en el crecimiento intrauterino (como corticoides

o hormonas tiroideas). Para incluir un lactante en el grupo de LM debía tomar lactancia materna exclusiva (90% leche humana) y eran excluidos si no completaban como mínimo 3 meses. Para ser randomizado a una de las fórmulas de estudio, debía tomar lactancia artificial exclusiva (90% de fórmula infantil). La ingesta dietética y los parámetros de crecimiento fueron registrados periódicamente durante los primeros dos años de vida (23,62). El estudio ecocardiográfico se llevó a cabo a los 2 años de edad.

Este ensayo clínico se registró en 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 INTERVENCION NUTRICIONAL

Los niños alimentados con lactancia artificial fueron randomizados en 2 grupos, alto (AP) o bajo contenido proteico (BP), según el contenido de la fórmula que estaban tomando. La randomización se llevó a cabo informáticamente a través de una interficie web (<http://www.childhood-obesity.com/>), de forma centralizada. Las fórmulas de inicio tenían un contenido proteico de 7.1% vs 11.7% (1.25 g/100 ml vs 2.05 g/100 ml) y las fórmulas de continuación 8.8% vs 17.6% (1.6 g/100 ml vs 3.2 g/100 ml). El mismo aporte energético se consiguió aumentando el contenido lipídico en la fórmula BP, mientras que la cantidad de hidratos de carbono y otros nutrientes no difería entre ambas fórmulas (23) (Tabla 1). La composición cumplía con la Directiva Europea sobre Fórmulas de Inicio y de Continuación de 1991 (63) y las cantidades de proteínas que contenían representaban aproximadamente los niveles máximos y mínimo del rango aceptado en dicha directiva. Las fórmulas del estudio fueron suministradas

a las familias, por los centros participantes gracias a Bledina (Grupo Danone, Steenvorde, Francia), hasta el año de edad.

Los niños alimentados exclusivamente (más del 90%) con lactancia materna durante los primeros 4 meses de vida fueron incluidos en un grupo observacional. No hubieron otras intervenciones dietéticas.

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%) (§)	
		Inicio		Continuación		Inicio	Continuación
		BP	AP	BP	AP	(n=45)	(n=94)
Energía							
(Kcal/100ml)	70 (6.7)	69.9	69.8	72.7	72.5	68 (65-74)	72 (64-80)
Proteínas							
(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 (8.9-15.9)
Lípidos							
(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)
Carbohidratos							
(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.
 (§) Composición nutricional de todas las fórmulas comerciales consumidas por lactantes del estudio en algún momento. Tabla adaptada de Koletzko et al.

4.3 MUESTRA DE ESTUDIO

El cálculo de la N para la FE se realizó para detectar diferencias de 0.5 DS, para ello necesitábamos 63 participantes en cada grupo. Iniciamos el estudio ofreciendo el examen cardiovascular al subgrupo español de 261 niños a los 2 años de edad, entre noviembre del 2004 y marzo del 2006. De estos sujetos, solo 145 accedieron a participar (100 niños alimentados con formula con alto (n=51) o bajo contenido proteico (n=49) y 45 niños alimentados con lactancia materna en el grupo observacional) y obtuvimos ecocardiografías válidas por motivos técnicos en 141. Los niños tenían que ser recién nacidos sanos, a término, fruto de una gestación única y un embarazo no complicado y con un peso adecuado a la edad gestacional. Se reclutaron con una media de 2 días de vida (10th, 90th percentil: 2, 15).

El Comité Etico Local aprobó el estudio y se obtuvo un consentimiento informado escrito por los padres, para cada niño.

4.4 EVALUACION

4.4.1 Medidas antropométricas y de laboratorio

Las variables antropométricas medidas fueron:

- Peso (g)
- Longitud (cm)

Las variables antropométricas calculadas fueron:

- Índice de masa corporal (IMC) (Kg/m^2)
- Peso z-score i Longitud z-score
- IMC z-score
- Superficie corporal (SC) (m^2)

El lactante se pesó en una báscula SECA 336 (precisión ± 10 g) al nacer y a los 3, 6, 12 y 24 meses. La longitud se midió con un tallímetro SECA 232 (precisión ± 1 mm) al nacer y a los 3, 6, 12 y 24 meses. El proceso de medida se realizó por duplicado mediante el procedimiento estandarizado. Procedimiento estandarizado de medida del peso: El lactante (sin ropa ni pañal) se colocó centrado sobre la báscula para que su peso se distribuyera uniformemente. El peso se registró en el momento que el lactante estuviese quieto y si 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).

Procedimiento estandarizado de medida de la talla: El niño debía estar estirado en posición supina, con la parte superior de la cabeza tocando la parte fija vertical del tallímetro, con la línea central del cuerpo coincidiendo con la línea central y las escápulas y las nalgas reposando sobre el tallímetro. El investigador ejercía una ligera presión sobre las rodillas para estirar las piernas del niño con la mano izquierda y con la mano derecha deslizaba la parte móvil vertical del tallímetro bajo los pies.

Las variables antropométricas que se calcularon fueron:

El índice de masa corporal (IMC) mediante la fórmula $IMC = \text{Peso}(\text{Kg}) / \text{longitud}^2(\text{cm})$.

La superficie corporal (SC) (m^2) mediante la fórmula $SC = \sqrt{(\text{peso}(\text{Kg}) \times \text{longitud}(\text{cm}) / 3600)}$ (64).

El peso, longitud e IMC se expresaron como z-score en relación a las tablas de normalidad para niños alimentados con lactancia materna de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (65).

Los parámetros séricos que se midieron fueron la IGF-1 total (ng/ml), la

IGF-1 libre (ng/ml), la IGFBP2 (ng/ml) y la IGFBP3 (ng/ml) a los 6 meses. Las muestras de suero fueron preservadas a -70°C y transportadas en hielo seco a un laboratorio en Varsovia para su análisis centralizado (Diagnostic Laboratory, The Children's Memorial Health Institute). Allí se hizo un análisis cuantitativo de la IGF-1 total y libre y de sus proteínas transportadoras, la IGFBP2 y la IGFBP3 con kit inmunoradiométrico (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX, USA).

4.4.2 Evaluación dietética

Variables:

- Ingesta proteica (gr/día)
- Ingesta calórica (Kcal/día)
- Ingesta proteica (gr/Kg/día)
- Ingesta calórica (Kcal/Kg/día)

La información de la ingesta dietética de los niños fue registrada prospectivamente mediante diarios dietéticos de 3 días rellenos por los padres o cuidadores. En los meses 1, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 se analizaron la ingesta proteica (gr/día) y la ingesta calórica (Kcal/día).

Estos diarios estaban compuestos por tablas de recogida de información de la ingesta de biberones (los ingredientes, el n° de tomas y el volumen de la ingesta en cada uno de ellos), así como tablas para describir los purés u otros alimentos consumidos una vez iniciada la alimentación complementaria. Los diarios de registro fueron revisados por las nutricionistas.

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, Berlín, 1999) (66), que además fue completada con más de 2400 ítems nuevos. Estos nuevos ítems fueron introducidos en cada país utilizando las tablas de composición de alimentos locales (67,68) y la información aportada por los diferentes laboratorios de alimentos infantiles, que proporcionaron a cada centro de estudio información sobre sus productos comerciales.

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

4.4.3 Evaluación cardiológica

Se realizó una ecocardiografía doppler para valorar la función y estructura cardíaca y una medición de TA con método oscilométrico automatizado, para valorar la presión sanguínea.

VARIABLES MEDIDAS:

- Grosor del tabique interventricular en sístole (cm)
- Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en sístole (cm)
- Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (DTS) (cm)
- Grosor del tabique interventricular en diástole (SIV) (cm)
- Grosor pared posterior ventrículo izquierdo en diástole (PP) (cm)

- Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DTD) (cm)
- TA sistólica (mm Hg)
- TA diastólica (mm Hg)

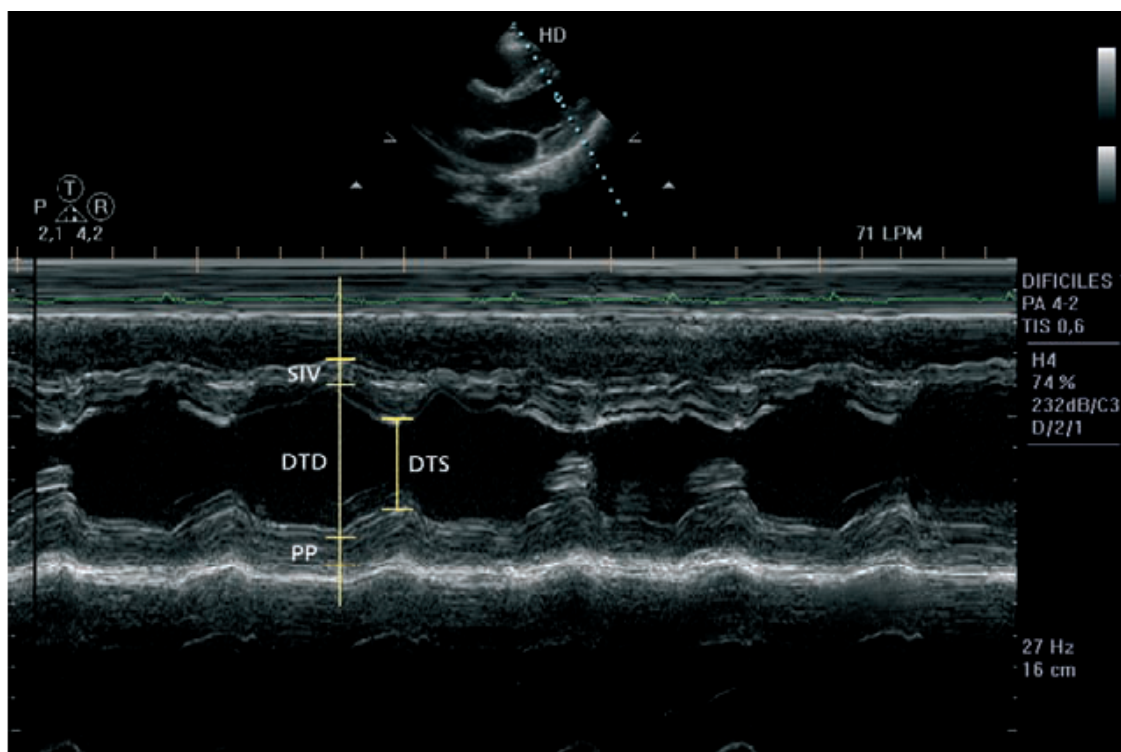


Fig 7. Cuantificación de los espesores y diámetros ventriculares izquierdos según el método ASE (ver texto) en un ecocardiograma normal.

VARIABLES CALCULADAS:

- Masa ventricular izquierda (MV) (g)
- Masa ventricular izquierda indexada (MVI) ($\text{g}/\text{m}^{2.7}$)
- Fracción de eyección (FE) (%)
- Fracción de acortamiento (FA) (%)

La FE es la medida más utilizada para valorar la función cardíaca. Este valor, expresado en porcentaje, mide la disminución del volumen del ventrículo izquierdo del corazón en sístole, con respecto a la diástole. Los valores normales de FE son mayor o igual a 55%. Mediante el modo M también podemos estimar la FA que expresa el porcentaje de la reducción del diámetro del ventrículo izquierdo con la sístole, los valores normales son $> 28\%$.

La ecocardiografía transtorácica la realizó un cardiólogo pediátrico y las medidas se calcularon por triplicado. La variabilidad intraobservador se valoró midiendo 3 veces, 2 dimensiones en 25 ecocardiogramas de pacientes seleccionados aleatoriamente (total, 150 mediciones). El coeficiente de variación intraensayo (CV%) resultó ser de 3.8% para la FE (con un rango de 0.5-8%) y de 5.4% para la FA (con un rango de 0.7-9%). Se utilizó un ecocardiógrafo Vivid 4 (General Electrics, New York, USA) con un transductor 5 MHz para la evaluación bidimensional y mediante modo M. La cuantificación del grosor miocárdico midiendo un diámetro único no tiene en cuenta el tamaño global de la cavidad ventricular. Por ello se ha intentado calcular la masa total ventricular para lo cual se tiene en

cuenta el volumen ventricular izquierdo y el grosor de la pared ventricular. El método más utilizado que ha demostrado una buena correlación con estudio de autopsias es el método de la Asociación Americana de Ecocardiografía (ASE) modificado por Devereux que es el que utilizamos

$$MV : 0.8(1.04(SIV+DTD+PP)^3-(DTD)^3)+0.6.$$

Se trata de una fórmula cúbica que utiliza el modo M en eje paraesternal guiado por 2D y que sobreestima la masa verdadera en torno al 20% , por eso Devereux propuso la corrección por un factor de 0.8. Generalmente los valores hallados en gramos se suelen normalizar por la altura en metros porque de esta forma se disminuye la contribución de la obesidad al aumento de la masa ventricular.

Se considera normal < 134 g/m en los varones y < 102 g/m en las mujeres. MVI se calculó, tal como sugería Simone (69,70), como: $MVI=MV/talla^{2.7}$. También valoramos la MV normalizada según Foster, MV por talla Z scores, que se describe que podría ser de utilidad en aquellos estudios pediátricos que suelen disponer de un tamaño muestral menor (71).

Todas las medidas se realizaron según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) que considera que el DTD debe registrarse al final de la diástole, justo por debajo de la punta de la válvula mitral y que el grosor del tabique y la pared posterior debe incluir el grosor endocárdico (72).

La valoración de la función cardíaca se realizó mediante el modo M ecocardiográfico y se determinó la función sistólica del ventrículo izquierdo. El trazo del modo M se obtuvo en el eje paraesternal largo a nivel de la punta de la válvula mitral y las medidas también se realizaron según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía.

La FE y la FA se calcularon usando el método de Teicholz digital (72) (Figura 7). La FE mediante el método de Teicholz permite calcular los volúmenes telediastólico y telesistólico mediante las siguientes fórmulas:

$$\text{Volumen diastólico (VD)} = [7 / (2.4 + \text{DTD})] \times \text{DTD}^3$$

$$\text{Volumen sistólico (VS)} = [7 / (2.4 + \text{DTS})] \times \text{DTS}^3$$

Sobre estas fórmulas se aplica la de la FE = $\text{VD} - \text{VS} / \text{VD} \times 100$.

Este método tiene la ventaja de su simplicidad y es aplicable siempre que el ventrículo no esté dilatado, no tenga anomalías de la contracción segmentaria y mantenga una morfología normal.

En la visita de los 2 años, la medición de la TA se realizó por triplicado a cada niño utilizando el monitor oscilométrico Dinamap Pro 300 (precisión +/- 8 mm Hg), después de la selección del manguito de tamaño adecuado y con el niño tranquilo, sentado o en brazos de su madre.

Se calculó la media de la TA en base a las 3 lecturas y si no se pudieron obtener las 3 mediciones en las condiciones adecuadas, se excluyó esta variable en el paciente.



Análisis estadístico

La gestión de datos y análisis estadísticos se realizó con los paquetes informáticos SAS versión 9.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC), Stata versión 9.2 (StataCorp LP, College Station, TX) y SPSS Statistics version 19.0 (Chicago, IL, USA).

Estadística descriptiva y diferencias entre grupos de alimentación

Los z-scores de las variables antropométricas fueron calculados con los programas de la Organización Mundial de la Salud (http://www.who.int/entity/childgrowth/software/igrowup_sas.zip).

Los resultados descriptivos se expresan como frecuencias para las variables categóricas y como medias (\pm DSs) o medianas (Rango intercuartil), después de valorar la distribución normal de las variables analizadas, para las variables continuas. Se usó el test Chi-cuadrado para comparar las distribuciones de frecuencias entre grupos de alimentación. Se usó el T-test o el test U de Mann-Withney (para variables paramétricas o no paramétricas respectivamente) para la comparación de las variables antropométricas, parámetros analíticos y medidas de función y masa cardiaca entre los grupos con diferente tipo de alimentación. Cuando se evaluó la diferencia entre los tres grupos de alimentación, incluyendo el

grupo observacional con LM, se utilizó el análisis de la varianza ANOVA y el test de Bonferroni para las comparaciones *post hoc*.

Asociación entre variables continuas

Se utilizaron las correlaciones de Pearson o Spearman (para variables paramétricas o no paramétricas respectivamente) para analizar las asociaciones lineales entre las medidas cardiacas y otras variables continuas (parámetros antropométricos, ingesta proteica y valores analíticos).

Regresiones lineales

El efecto del tipo de alimentación sobre la función y masa cardiaca se valoró mediante regresiones lineales en las que se ajustó por los parámetros antropométricos.

Se aplicaron regresiones lineales para ajustar el efecto de los parámetros antropométricos y la intervención nutricional sobre la función y masa cardiaca.

También se utilizó la regresión lineal para cuantificar el efecto de la ingesta proteica diaria durante los primeros meses de vida sobre la función cardiaca y el incremento de peso o IMC.

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



Resultados

6.1 MUESTRA DEL ESTUDIO

Se reclutaron al nacer 452 niños (157 en el grupo BP, 158 en el grupo AP y 137 como grupo control de LM). Se excluyeron, por falta de cumplimiento o enfermedad, 84 niños (21 en el grupo de BP, 23 en el grupo de AP y 40 en el grupo de LM) y se perdieron durante el seguimiento hasta los 2 años, 107 niños (41 en el grupo BP, 29 en el grupo AP y 37 en el grupo LM). De los 261 participantes que seguían en el estudio a los 2 años de vida, aceptaron realizarse la prueba ecocardiográfica 145 y se pudo realizar en 141 (97% de los participantes), 47 en el grupo BP, 50 en el grupo AP y 44 en el grupo LM. Excluimos 4 participantes por no conseguir medidas ecocardiográficas técnicamente satisfactorias por triplicado. (Figura 8). Se consiguieron tomas de TA correctas, también por triplicado, en 110 niños (78% de los participantes), 37 en el grupo BP, 40 en el grupo AP y 33 en el grupo LM; 31 niños no cumplieron los criterios para considerar correcta la medida de TA por lecturas insuficientes. A los seis meses de edad se extrajo una analítica sanguínea en 109 niños de los 141 a los que se les realizó la ecocardiografía, 41 en el grupo BP, 40 en el grupo AP y 28 en el grupo LM.

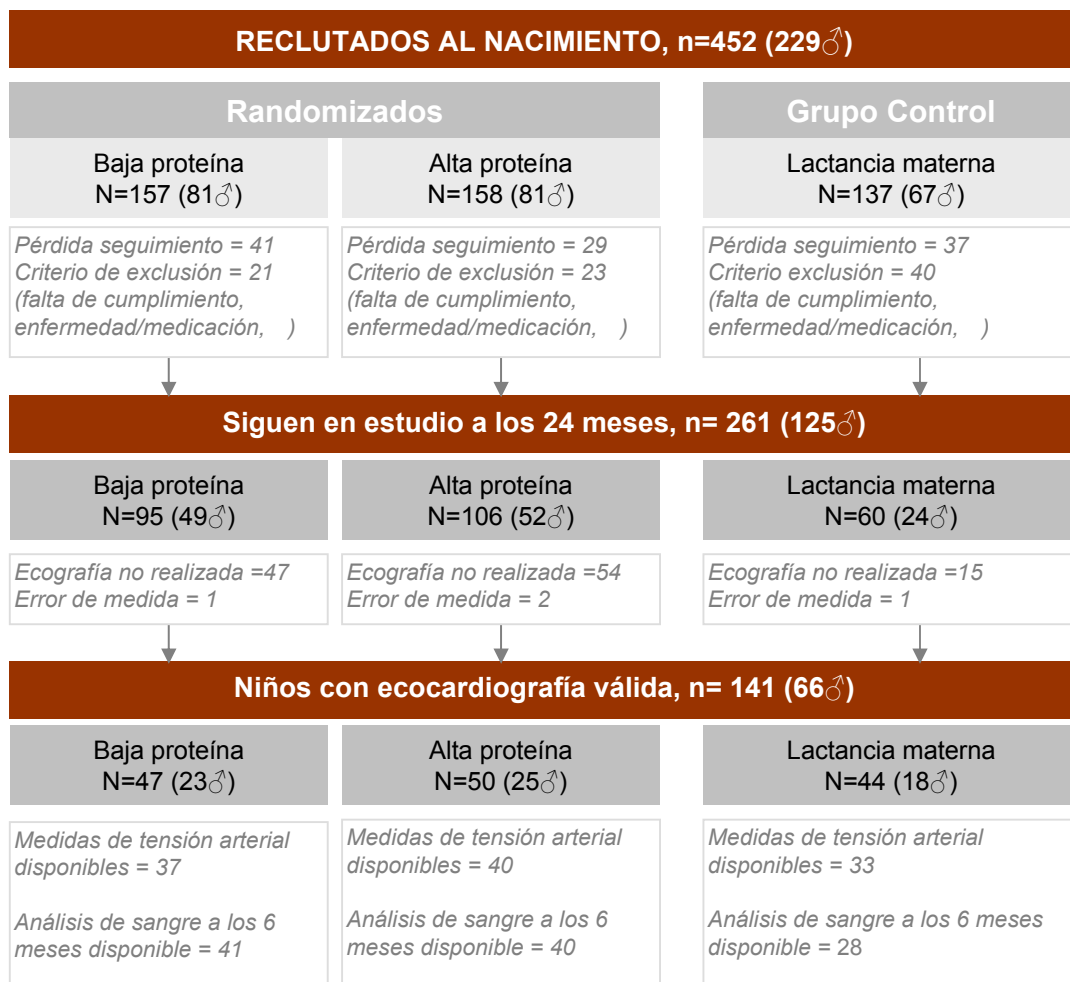


Figura 8. Randomización y seguimiento de los participantes en el estudio.

No se observaron diferencias significativas entre aquellos niños que aceptaron realizar la prueba ecocardiográfica y los que no aceptaron en cuanto a variables antropométricas (peso, talla, IMC al nacimiento y hasta los 2 años de edad). Únicamente se observó que las madres que aceptaron el estudio tenían un nivel de educación significativamente más alto.

No había diferencias en el nivel educativo de los padres ni en el tipo y las horas de trabajo de ambos progenitores.

Tampoco se encontraron diferencias en la distribución de géneros ni en las variables antropométricas al nacimiento (peso, talla i perímetro cefálico) entre los grupos randomizados a tomar una de las fórmulas infantiles ni el grupo LM (tabla 2). El nivel educacional de los padres fue significativamente superior en el grupo de niños alimentados con LM. No hubo diferencias en otras variables socioeconómicas (tipo y horas de trabajo) ni tampoco en el nivel educativo de las madres al analizarse únicamente los grupos randomizados (AP y BP).

Tabla 2. Descripción de la muestra según tipo de alimentación

	BP (n=47)	AP (n=50)	LM (n=44)	<i>P</i> valor
Género (n, m/f)	23/24	25/25	18/26	0.636
Semanas de gestación (Semanas)	40 (39, 41)	40 (39.75, 41)	40 (40, 41)	0.344
Peso nacimiento (kg)	3.20 ± 0.29	3.184 ± 0.320	3.187 ± 0.283	0.962
Talla nacimiento (cm)	49.40 ± 1.62	48.81 ± 1.79	49.15 ± 1.43	0.211
Perímetro cefálico nacimiento (cm)	33.86 ± 1.30	33.98 ± 1.67	33.63 ± 1.25	0.481

BP: baja proteína, AP: alta proteína, LM: lactancia materna, m/f: masculino/femenino. Datos expresados en frecuencia para género, media ± Desviación estandar para variables antropométricas y mediana (rango intercuartil) para semanas de gestación. P-valor: Test Chi cuadrado para género y ANOVA para el resto de variables.

6.2 INGESTA PROTEICA SEGUN EL TIPO DE ALIMENTACION

Tal como esperábamos, la ingesta proteica media (g/día) fue significativamente menor en el grupo BP que en el AP durante el primer año de vida, incluso cuando la alimentación complementaria ya fue introducida (10.16 ± 1.84 vs. 16.28 ± 3.22 , $p < 0.001$; 10.80 ± 1.52 vs. 18.32 ± 2.83 , $p < 0.001$; 14.53 ± 3.97 vs. 22.02 ± 6.87 , $p < 0.001$ y 34.00 ± 9.00 vs. 39.38 ± 8.41 , $p < 0.01$ en los meses 1, 3, 6 y 12 respectivamente) (Tabla 3). A los 24 meses, no existían diferencias en la ingesta proteica entre los 2 grupos alimentados con fórmula (Tabla 3).

Tabla 3. Ingesta proteica según grupo de alimentación.

	BP	AP	LM	P
	(n=47)	(n=50)	(n=44)	valor
	Media \pm DS	Media \pm DS	Media \pm DS	
Ingesta proteica mes 1 (g/día)	10.2 ± 1.8	16.3 ± 3.2	-	<0.001
Ingesta proteica mes 3 (g/día)	10.8 ± 1.5	18.3 ± 2.8	-	<0.001
Ingesta proteica mes 6 (g/día)	14.5 ± 3.8	22.0 ± 6.9	-	<0.001
Ingesta proteica mes 12 (g/día)	34.0 ± 9.0	$39.4 \pm 8.4^*$	36.8 ± 7.3	0.020
Ingesta proteica mes 24 (g/día)	57.0 ± 12.0	54.2 ± 12.0	54.1 ± 12.5	0.549

BP: baja proteína, AP: alta proteína, LM: lactancia materna, DS: desviación estándar. P-valor: Test T-Student para ingesta los 6 primeros meses y ANOVA a partir del sexto mes. *: $p < 0.05$ vs. BP.

6.3 EFECTO DE LA INGESTA PROTEICA SOBRE LA ANTROPOMETRIA

A los 24 meses de edad, el grupo AP mostraba mayor índice de masa corporal (Kg/m^2) comparado con el grupo BP (16.7 ± 1.0 vs. 16.0 ± 1.1 , $p < 0.01$) y estas diferencias persistían incluso ajustando el IMC por su z-score (0.68 ± 0.77 vs. 0.22 ± 0.84 , $p < 0.01$) (Tabla 4). Estos resultados coinciden con los resultados previos de la población completa del estudio CHOP (23).

Tabla 4. Antropometría a los 2 años según grupo de alimentación.

	BP	AP	<i>P</i>
	(n=47)	(n=50)	valor
	Media \pm DS	Media \pm DS	
Peso (kg)	12.3 ± 1.2	12.7 ± 1.3	0.184
Peso z-score	0.30 ± 0.77	0.51 ± 0.87	0.207
Talla (cm)	87.8 ± 2.7	87.4 ± 3.2	0.444
Talla z-score	0.23 ± 0.77	0.07 ± 0.99	0.370
Ganancia ponderal (kg/mes)	0.38 ± 0.05	0.39 ± 0.05	0.142
IMC (kg/m^2)	16.0 ± 1.1	16.7 ± 1.0	0.005
IMC z-score	0.22 ± 0.84	0.68 ± 0.77	0.006

BP: baja proteína, AP: alta proteína, DS: desviación estándar. P-valor: Test T-Student

6.4 ANTROPOMETRIA Y PARAMETROS CARDIOVASCULARES

Tal como esperábamos, las variables cardiovasculares se correlacionaron con la antropometría a los 24 meses. Encontramos que la función cardiaca (FE y FA) y la MV se correlacionaron con el peso por edad según z-score, longitud por edad según z-score, peso por longitud según z-score, ganancia ponderal por mes e incremento de longitud por mes. La FE, FA y MV también se correlacionaron con el IMC (Tabla 5). La relación entre la masa cardiaca y las variables antropométricas desaparecía cuando se indexaba la MV (MVI). No existía relación entre el peso al nacimiento y ninguna variable cardiovascular (MV, MVI, FE, FA, TA sistólica ni diastólica). Tampoco existía relación entre las variables antropométricas a los 24 meses (peso, talla, IMC, peso por edad z-score, talla por edad z-score, IMC por edad z-score, peso por talla z-score) y la TAs ($r=0.14$, $r=0.04$, $r=0.15$, $r=0.16$, $r=0.06$, $r=0.17$, $r=0.17$; $p>0.05$) ni TAd ($r=0.08$, $r=-0.03$, $r=0.09$, $r=0.10$, $r=-0.01$, $r=0.11$, $r=0.12$; $p>0.05$).

Tabla 5. Correlaciones entre las variables antropométricas a los 2 años y la masa y función cardíaca.

	FE (%)	FA (%)	MV (g)
Peso (kg)	0.344***	0.363***	0.402***
Peso z-score	0.305***	0.323***	0.354***
Talla (cm)	0.246**	0.265**	0.382***
Talla z-score	0.221**	0.241*	0.364***
IMC (kg/m ²)	0.265**	0.272**	0.186*
IMC z-score	0.231**	0.238**	0.174*
Ganancia de peso (Kg/mes)	0.346***	0.363***	0.402***

FE: fracción de eyección, FA: fracción de acortamiento, MV: masa ventricular. ***: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$.

6.5 INGESTA PROTEICA Y MASA CARDIACA

La MV (g) fue ligeramente superior en el grupo alimentado con fórmula AP, sin alcanzar significación estadística (29.54 ± 5.61 vs. 29.13 ± 4.25). Encontramos resultados similares con la MVI ($\text{g}/\text{m}^{2.7}$) según Simone (BP: 41.40 ± 5.97 , AP: 42.55 ± 7.70 , $p= 0.4$) (Tabla 6) y según Foster. Tampoco se observaron diferencias significativas entre la masa cardiaca de los niños alimentados con LM (28.86 ± 5.01) y los alimentados con formula de BP o AP.

Tabla 6. Masa cardíaca según grupo de alimentación.

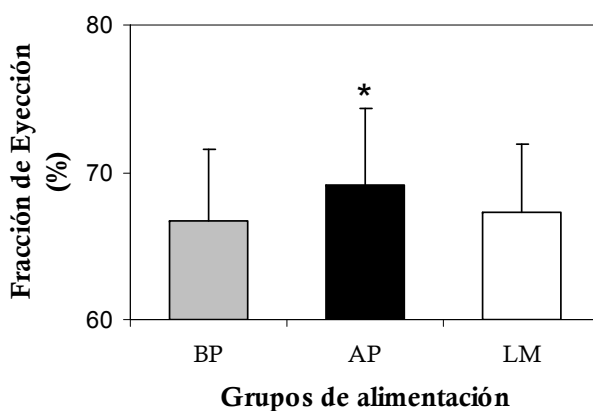
	BP	AP	<i>P</i>
	(n=47)	(n=50)	valor
	Media \pm DS	Media \pm DS	
MV (g)	29.13 ± 4.25	29.54 ± 5.61	0.686
MVI ($\text{g}/\text{m}^{2.7}$)	41.40 ± 5.97	42.55 ± 7.70	0.415

BP: baja proteína, AP: alta proteína, LM: lactancia materna, DS: desviación estándar. MV: masa ventrículo izquierdo, MVI: masa ventrículo izquierdo indexada.

6.6 INGESTA PROTEICA Y FUNCION CARDIACA

Los resultados del estudio ecocardiográfico mostraban que el efecto de la ingesta proteica era más relevante sobre la función que sobre la masa cardíaca. Encontramos una FE (%) (69.09 ± 5.12 vs 66.69 ± 4.89) (A) y una FA (%) (37.69 ± 4.12 vs 35.78 ± 3.76) (B) significativamente más elevada en el grupo AP que en el grupo BP ($p < 0.05$ en ambos casos) (Figura 9).

A



B

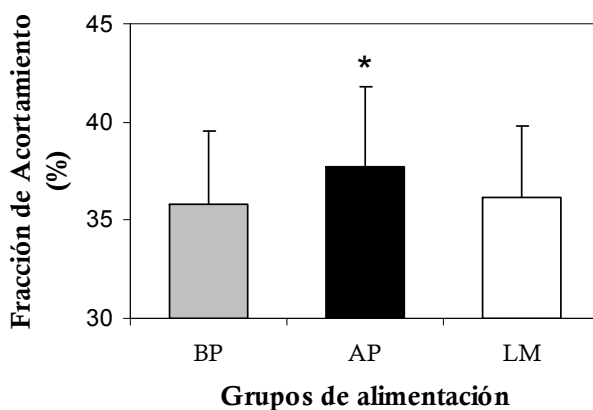


Figura 9. Fracción de Eyección y Fracción de acortamiento según grupo de alimentación. Significativamente más elevadas en el grupo AP que en el grupo BP (* $p < 0.05$, en ambos casos).

Los modelos de regresión lineal mostraban que el peso a los 24 meses y el tipo de fórmula tienen un efecto significativo sobre la función cardiaca (FE y FA), lo mismo ocurría con el IMC a los 24 meses y el tipo de fórmula. El efecto del tipo de fórmula se mantenía significativo aún ajustando el modelo por el peso y en cambio este efecto sobre la función cardiaca perdía significación cuando la variable antropométrica IMC se incluía en el modelo (Tabla 7).

Tabla 7. Efecto de la alimentación en la FE y FA, ajustada por la antropometría.

Efecto sobre FE	n	β	95% IC	P valor	R² ajustada
Fórmula de estudio (AP vs. BP)	97	1.958	(0.011, 3.904)	<0.05	0.150
Peso a 24 meses (Kg)		1.249	(0.481, 2.016)	<0.01	
Fórmula de estudio (AP vs. BP)	96	1.637	(-0.411, 3.685)	0.116	0.099
IMC a 24 meses (Kg/m ²)		1.210	(0.282, 2.138)	0.011	
Efecto sobre FA	n	β	95% IC	P valor	R² ajustada
Fórmula de estudio (AP vs. BP)	97	1.537	(0.015, 3.060)	<0.05	0.164
Peso a 24 meses (Kg)		1.053	(0.452, 1.653)	<0.01	
Fórmula de estudio (AP vs. BP)	96	1.282	(-0.328, 2.891)	0.117	0.106
IMC a 24 meses (Kg/m ²)		0.997	(0.2683, 1.726)	0.008	

AP: alta proteína, BP: baja proteína. IMC: Índice de masa corporal. FE: Fracción de Eyección, FA: Fracción de Acortamiento.

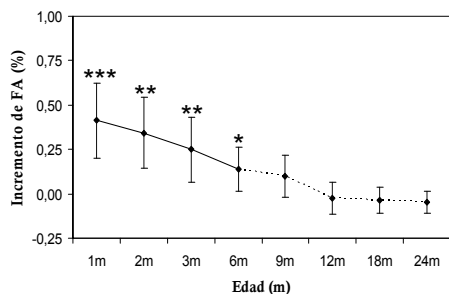
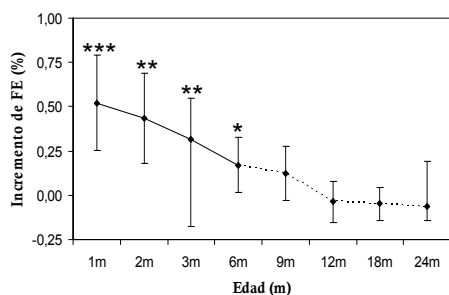
Para cuantificar el efecto de la fórmula se realizó un modelo de regresión lineal con la ingesta proteica (g/día) obtenida mediante los diarios dietéticos. Se estimó un incremento en la FE por cada gramo adicional en la ingesta proteica durante el primer mes de vida de 0.52% ($p < 0.001$), durante el segundo mes de vida de 0.43% ($p = 0.001$), durante el tercer mes de vida de 0.31% ($p < 0.01$) y durante el sexto mes de vida de 0.17% ($p < 0.05$) (Tabla 8). Los efectos de la ingesta proteica fueron significativos hasta el sexto mes, sin embargo el efecto y los valores de significación fueron decreciendo progresivamente. A partir del sexto mes, la ingesta proteica no se relacionó con la FE ni FA a los 2 años (Figura 10 A). De la misma manera, la ingesta proteica durante los primeros 6 meses de vida tuvo un efecto significativo sobre las variables antropométricas peso y IMC a los 2 años. A partir de los 6 meses ya no existía efecto de la ingesta proteica sobre el peso ni el IMC de los 2 años (Figura 10 B). Las 2 gráficas (Figura 10 A y figura 10 B) siguen una distribución paralela.

Tabla 8. Efecto de la ingesta proteica durante los primeros meses en la FE.

Efecto sobre FE	n	β	95% IC	P valor	R ² ajustada
Ingesta proteica mes 1 (gr/día)	78	0.522	(0.255, 0.788)	<0.001	0.154
Ingesta proteica mes 2 (gr/día)	87	0.433	(0.178, 0.688)	0.001	0.106
Ingesta proteica mes 3 (gr/día)	90	0.313	(0.080, 0.546)	0.009	0.064
Ingesta proteica mes 6 (gr/día)	92	0.171	(0.014, 0.327)	0.033	0.038

FE: Fracción de Eyección.

A



B

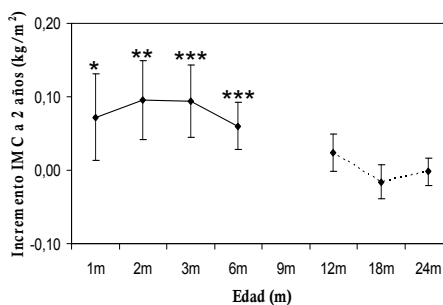
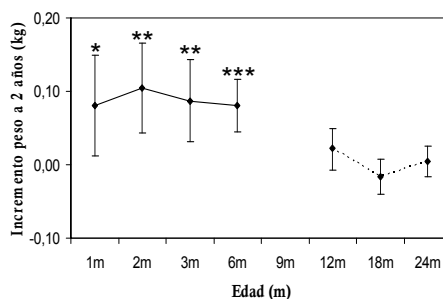


Figura 10 A y Figura 10 B. Efecto de la ingesta proteica sobre la función cardiaca y el crecimiento. Efecto de la ingesta proteica sobre la FE y FA (A) y efecto de la ingesta proteica sobre el peso y el IMC (B). Las 2 gráficas siguen una distribución paralela. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

6.7 INGESTA PROTEICA Y TENSION ARTERIAL

No encontramos diferencias de TA sistólica ni diastólica entre los diferentes grupos de alimentación. La TAs (mm Hg) media después de 3 determinaciones, en el grupo BP fue $93,81 \pm 11,97$, en el grupo AP fue $93,13 \pm 10,88$ y en el grupo LM fue $93,30 \pm 14,41$. La TAd (mm Hg) media después de 3 determinaciones fue $62,86 \pm 9,67$ en el grupo BP, de $61,28 \pm 8,63$ en el grupo AP y de $61,09 \pm 12,03$ en el grupo LM. La significación estadística $> 0,05$. No existían diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de LM y los grupos randomizados a tomar una de las fórmulas infantiles con alta o baja proteína. Tampoco encontramos diferencias con la TA diferencial.

6.8 EFECTO DE LA INGESTA PROTEICA SOBRE EL EJE IGF

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en los parámetros del eje IGF entre los diferentes grupos de alimentación (Figura 11). El grupo AP mostró niveles más elevados de IGF-1 libre (ng/ml) comparado con el grupo BP (61.39 ± 46.93 vs 51.75 ± 36.65 , $p < 0.01$) o con LM (27.71 ± 32.10 , $p < 0.05$). Los niveles de IGFBP2 mostraron una relación inversa con la ingesta proteica, fueron significativamente más bajos en el grupo AP comparado con el grupo BP o LM ($p < 0.001$ en ambos casos). En cuanto a la IGF-1 total y la IGFBP3, los dos grupos de alimentación artificial (AP y BP) presentaron niveles significativamente más altos que los del grupo de niños alimentados con LM ($p < 0.001$ y $p < 0.01$ respectivamente).

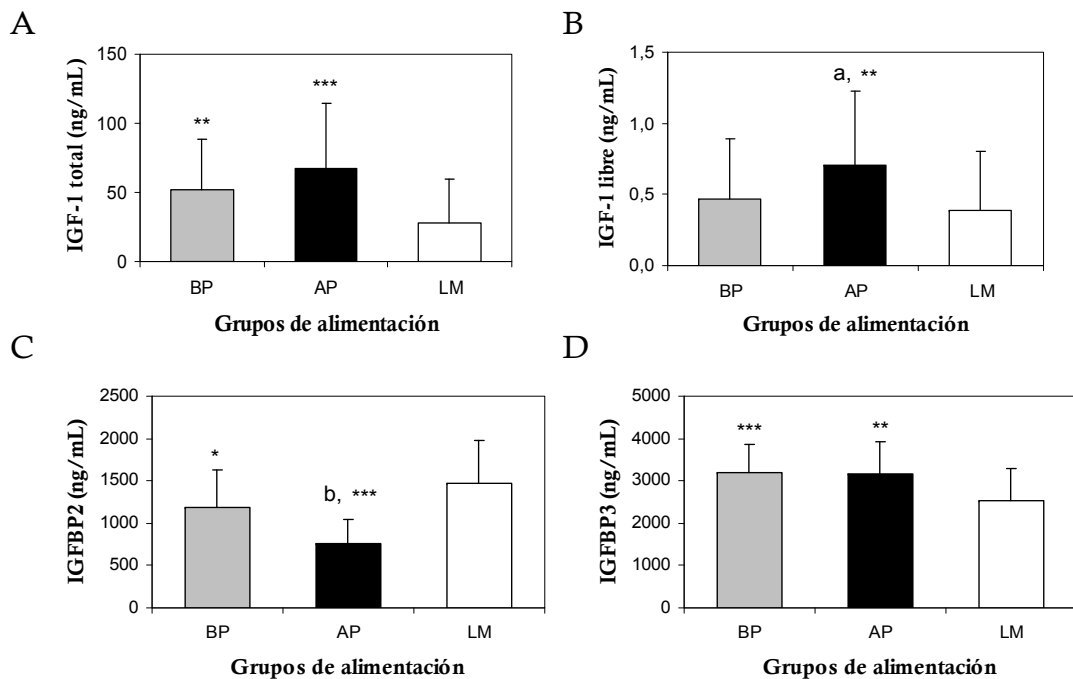


Figura 11. Efecto sobre el eje IGF-1 según grupo de alimentación. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ vs. LM; ^a: $p < 0.05$, ^b: $p < 0.001$ vs. BP.

6.9 RELACION DE LA IGF-1 CON LA ANTROPOMETRIA

La IGF-1 total y libre se correlacionan con el peso ($r=0.042$, $p<0.05$ y $r=0.054$, $p<0.01$) y con el IMC ($r=0.046$, $p<0.05$ y $r=0.066$, $p<0.01$) a los 6 meses y la IGF-1 libre se correlaciona con el peso a los 24 meses ($r=0.034$, $p<0.05$).

6.10 RELACION DE LA MASA, FUNCION CARDIACA Y TENSION ARTERIAL CON EL EJE IGF-1

No encontramos correlación significativa entre el eje IGF-1 a los 6 meses (IGF-1 total, IGF-1 libre, IGFBP2, IGFBP3) y la masa cardiaca a los 24 meses ($r=-0.12$, $r=0.03$, $r=-0.01$, $r=-0.04$; $p>0.05$). En cambio, la función cardiaca y la TA valoradas a los 24 meses se correlacionaban con la IGFBP2 ($r=-0.199$, $p<0.05$ para la FE y $r=-0.201$, $p<0.05$ para la FA) y con la IGF-1 libre ($r=0.303$, $p=0.01$ para la sistólica y $r=0.389$, $p<0.001$ para la diastólica) de los 6 meses, respectivamente.

6.11 RELACION ENTRE FUNCION CARDIACA Y EJE INSULINA

Buscando diferentes etiologías para las diferencias encontradas en la función cardíaca entre los grupos a estudio, comprobamos si existía alguna correlación entre la FE y la insulina (valorada mediante el péptido C en orina). No detectamos correlación alguna entre FE y péptido C urinario ($r=0.24$, $p=0.83$) ni entre la FE y el péptido C/creatinina ($r=0.86$, $p=0.52$).

6.12 EFECTO DE LA TA SOBRE LA FUNCION Y MASA CARDIACA

Valoramos también la correlación entre FE y TA (sistólica y diastólica) y entre FE y TA diferencial. No encontramos correlación entre FE y TAs ($r=0.03$, $p=0.68$) ni entre FE y TAd ($r=0.15$, $p=0.30$) y tampoco entre FE y TA diferencial ($r=-0.05$, $p=0.56$). No existía correlación entre la TAs en reposo y la MVI ($r=0.122$, $p=0.20$) ni entre la TAd en reposo y la MVI ($r=0.13$, $p=0.16$).

6.13 EFECTO DE LA ANTROPOMETRIA SOBRE LA TA

Según nuestros datos, no existía relación entre las variables antropométricas a los 24 meses (peso, talla, IMC, peso por edad z-score, talla por edad z-score, IMC por edad z-score ni peso por talla z-score) y la TAs ni TAd. En nuestro estudio no encontramos tampoco ningún efecto significativo del peso al nacimiento, del índice ponderal ni de la velocidad de ganancia ponderal sobre la TA.

6.14 RELACION ENTRE GASTO ENERGETICO Y FUNCION Y MASA CARDIACA

Tal como muestran nuestros resultados, existe correlación entre gasto energético y FE ($r=0.30$, $p< 0.01$), gasto energético y FA ($r=0.32$, $p< 0.01$) y también entre gasto energético y MV ($r=0.40$, $p<0.01$) (Tabla 9). No hubo diferencias significativas del gasto energético según grupo de alimentación (Tabla 10).

Tabla 9. Correlaciones entre el gasto energético y la masa y función cardiaca.

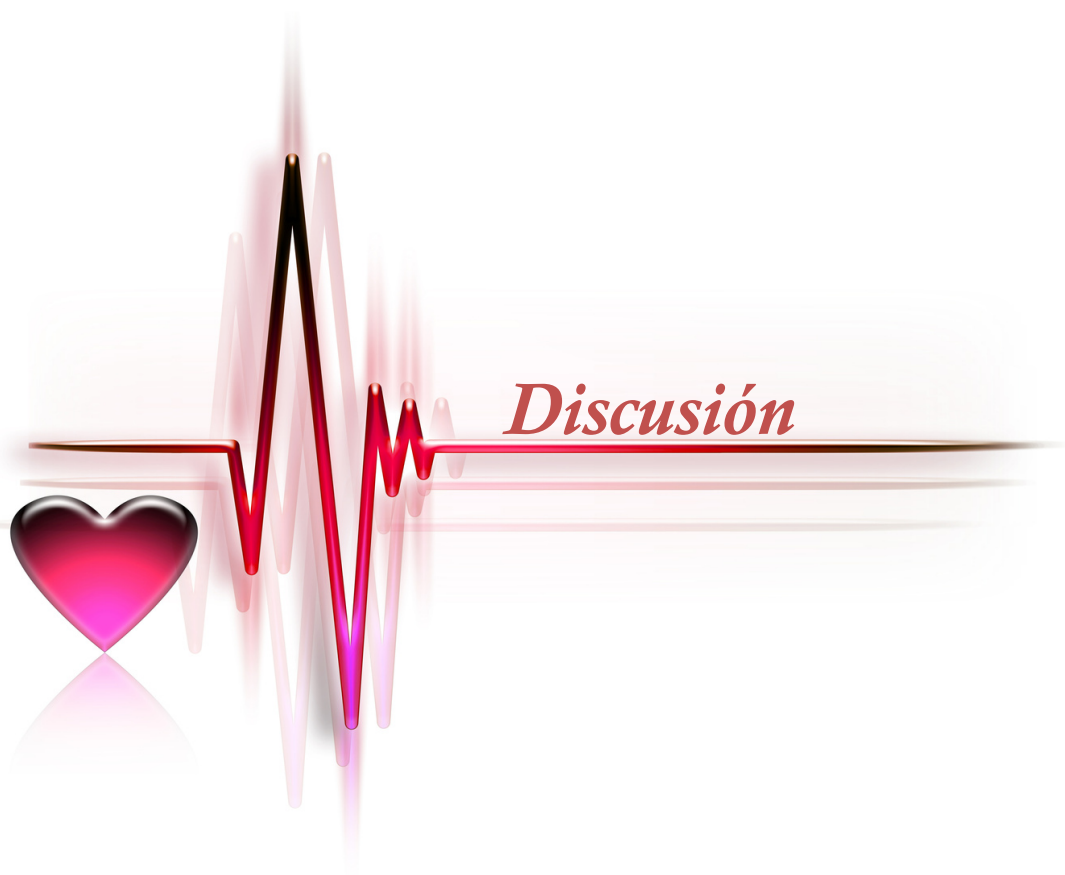
	FE (%)	FA (%)	MV (g)	MVI ($\text{g}/\text{m}^{2.7}$)
Gasto energético (Kcal/día)	0.298***	0.318***	0.433***	-0.048

FE: Fracción de Eyección, FA: Fracción de Acortamiento, MV: masa ventricular, MVI: masa ventricular indexada. ***: $p< 0.001$.

Tabla 10. Gasto energético según grupo de alimentación.

	BP	AP	LM	ANOVA
	(n=47)	(n=50)	(n=44)	
	Media \pm DS	Media \pm DS	Media \pm DS	
Gasto energético (kcal/día)	981.5 \pm 69.9	977.4 \pm 78.2	966.2 \pm 66.7	0.578

BP: baja proteína, AP: alta proteína, LM: lactancia materna, DS: desviación estándar.



Discusión

Efecto de la ingesta proteica sobre la estructura corporal

Se ha dado mucha importancia al aporte proteico durante la gestación y la infancia como uno de los principales factores nutricionales que influyen en la obesidad (73,74) y en sus efectos adversos a corto y largo plazo sobre la calidad de vida. Estudios recientes describen una disminución del tamaño corporal y del crecimiento durante los 2 primeros años de vida en aquellos niños y adolescentes alimentados con una dieta baja en proteínas durante la infancia(75,76).

Las opciones efectivas para el tratamiento de la obesidad a costes razonables son limitadas y por este motivo la prevención primaria resulta tan importante. En este apartado se incluirían las estrategias para mejorar la alimentación del lactante, que contribuirían a reducir el riesgo de obesidad en etapas posteriores de la vida. Se ha sugerido el efecto programador de la ingesta proteica sobre el incremento del tamaño corporal en varios estudios prospectivos epidemiológicos y experimentales pero el efecto real de esta hipótesis se ha testado únicamente, en humanos, en el estudio CHOP. Se trata de un estudio de intervención prospectivo, randomizado y a doble ciego, llevado a cabo en 5 países europeos que difieren sustancialmente en el tipo de alimentación del lactante y el niño pequeño y en la prevalencia de obesidad en la época adulta. Este estudio ha demostrado que un incremento

del contenido proteico de las fórmulas infantiles durante el primer año de vida, se ha asociado con un aumento de peso e IMC a los 2 años y se ha elegido esta variable por su papel como biomarcador precoz de riesgo de obesidad(23).

La ingesta proteica parece estimular la secreción de IGF-1, que induciría el incremento de peso a través de sus efectos anabólicos y metabólicos en la mayoría de líneas celulares, actuando gracias a mecanismos paracrinos, autocrinos y endocrinos. Se ha visto que los niños alimentados con fórmula artificial tienen concentraciones de insulina postprandiales más elevadas a la semana de vida que los niños alimentados con lactancia materna, que posee un contenido proteico más bajo. Estos niveles más elevados de insulina y IGF-1 pueden influir en el crecimiento durante los 2 primeros años de vida, así como en la actividad adipogénica y en la diferenciación de los adipocitos (34).

Aunque los requerimientos proteicos en la infancia se han estimado por el balance nitrogenado, existen diferentes niveles proteicos que una fórmula puede suministrar.

En Europa, por ejemplo, el contenido proteico medio de una fórmula infantil es aproximadamente 2.2 g/100 Kcal (rango entre 1.8-2.6 g/100 Kcal).

Nuestros resultados confirman que una mayor ingesta proteica, dentro del rango recomendado, durante el primer año de vida produce un aumento en el IMC y el IMC z-score posterior (medido a los 2 años de edad).

Relación entre estructura corporal y cardíaca

En este estudio demostramos un efecto directo de la ingesta proteica precoz sobre los parámetros corporales de crecimiento y un efecto de estos parámetros sobre la MV (77,78). Encontramos correlaciones significativas a los 24 meses entre la MV y el peso por edad según z-score, longitud por edad según z-score, peso por longitud según z-score, ganancia ponderal por mes, incremento de longitud por mes e IMC, verificando que la MV está estrechamente relacionada con el tamaño corporal en niños. Por este motivo, utilizamos un método para ajustar la MV al tamaño corporal (78) y poder evaluar el efecto directo de la ingesta proteica sobre la estructura cardíaca. Tal como describen Simone et al, la fórmula $MV/talla^{2.7}$ parece ser el más óptimo. Este método de normalización se utiliza ampliamente en niños y ha sido recomendado en el “Fourth Report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents” (79). Es fácil de calcular, proporciona un valor numérico en una escala continua e identifica niveles de hipertrofia ventricular con riesgo de eventos adversos. Existe gran controversia sobre la mejor definición de hipertrofia ventricular en niños porque debido a la estrecha relación entre masa ventricular y tamaño corporal no se pueden utilizar valores de corte absolutos para definirla.

Por este motivo se utilizan las escalas alométricas, en las cuales la variable de tamaño corporal (talla) se eleva a una potencia (2.7) para mejorar la normalización y nos definen la hipertrofia cuando $MVI > P_{95}$. Algunos autores creen que $MVI > P_{95}$ en población sana depende de la distribución

de la talla en ese grupo y proponen otro método de normalización que utiliza la MV por talla centiles, defendiendo también su superioridad en base a la interpretación de la magnitud de la anormalidad mediante los z-scores(71).

Utilizamos la ecocardiografía como el método no invasivo más preciso para valorar la masa cardíaca y la hipertrofia del ventrículo izquierdo porque se ha demostrado que existe una fuerte correlación entre la MV calculada y la anatómica, así como una excelente reproducibilidad intraobservador. (80). Durante la infancia, la MV está determinada mayoritariamente por el número de cardiomiocitos, que alcanza su máximo durante el primer año de vida. Después del primer año el crecimiento ventricular continúa y depende del incremento en el tamaño de los cardiomiocitos (hipertrofia fisiológica). Durante el crecimiento , varios factores influyen en este proceso fisiológico, por ejemplo cambios en el tamaño corporal, tensión arterial o factores genéticos, entre otros. Daniels and et al. demuestran en su estudio que la masa magra es el determinante más potente de la MV en todas las razas y sexos y que la masa grasa y la TA juegan un importante papel biológico (75). Estos factores nos interesa identificarlos de manera precoz porque son modificables, podemos actuar sobre ellos y de esta manera contribuir a la determinación fenotípica del crecimiento miocárdico a lo largo de la vida, que producirá el incremento de la variabilidad de la masa ventricular en relación a su determinación inicial según el tamaño corporal. Deducimos, por todo lo expuesto, que las relaciones alométricas son muy estrechas en niños pequeños y van aumentando su dispersión a través de la adolescencia y que después de la pubertad ya existen otros factores, a parte del tamaño corporal, que están actuando y que determinan la extensión de la hipertrofia ventricular.

El papel de la TA en determinar la MV ha estado muy debatido. La relación tiene una explicación fisiopatológica muy clara, ya que el aumento de postcarga asociado al aumento de la TA representa un estímulo para la hipertrofia del ventrículo izquierdo, pero los diferentes estudios no siempre han documentado relación entre la TA en reposo y MV. Por ejemplo Malcolm et al. refieren, basándose en los datos del estudio Muscatine, que la TA sistólica y diastólica en reposo son predictores de la MV en niños entre 6-16 a pero en cambio otros autores solo encuentran correlación con la TA durante el ejercicio (71).

En nuestro estudio, la MVI no se correlacionó con la TA sistólica ni diastólica, lo que apoya la teoría de que la TA en reposo probablemente no juegue un papel clínico relevante en determinar la MV en niños normales y menos aún a edades tan tempranas.

Efecto de las proteínas sobre la masa cardíaca

Este es el primer estudio randomizado y controlado, llevado a cabo en humanos, que evalúa el efecto de la ingesta proteica sobre la masa cardíaca. El aporte proteico se ha relacionado previamente con la masa cardíaca en humanos y en animales, en situaciones patológicas. Por ejemplo en paciente con malnutrición proteica se ha documentado una reducción en la masa cardíaca demostrado mediante ecocardiografía y corroborado con atrofia miocárdica en los estudios patológicos (1). En cambio, estudios en ratas demuestran que un aumento de la ingesta durante los primeros meses de vida puede inducir un proceso de remodeling que puede cambiar permanentemente la estructura, función y fisiología del corazón, produciendo hipertrofia cardíaca. La hipertrofia cardíaca ha sido descrita como factor independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y además estos cambios pueden ir también acompañados de otros cambios metabólicos como la obesidad (3).

En un estudio reciente de Escribano et al. se demuestra un efecto directo de las proteínas sobre el volumen renal determinado mediante ecografía, en este estudio un aumento del contenido proteico de las fórmulas infantiles se relaciona con un incremento del tamaño renal a los 6 meses demostrado mediante aumento del volumen renal, aumento del ratio volumen renal/talla y aumento del ratio volumen renal/superficie corporal (4). Es sorprendente que el aporte proteico de determinadas fórmulas infantiles, que cumplen unas normativas, pueda modificar visiblemente la estructura renal y que este efecto pueda tener consecuencias a largo plazo. Uno de los objetivos de nuestro estudio fue demostrar que el aporte proteico suministrado por estas fórmulas durante periodos sensibles en el desarrollo, aporte proteico total que en nuestra población excedía los requerimientos

publicados por la WHO (81), no tuviera también efecto sobre la estructura cardíaca, concretamente sobre la masa cardíaca valorada mediante ecocardiografía. Los cambios en la masa cardíaca suelen observarse a largo plazo y por este motivo quisimos valorar también otros marcadores más precoces, como la función, que se podrían afectar en una primera fase y que podrían alterar la estructura cardíaca en una segunda fase. Observamos un ligero incremento de la MV y MVI entre los niños alimentados con fórmulas con alto contenido proteico un año antes, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, tal como esperábamos, por disponer de una muestra pequeña para detectar cambios sutiles y por la edad de los participantes en el estudio. También comprobamos este efecto nulo de la intervención sobre la MV normalizada según Foster, MV por talla z-scores, que se describe que podría ser de utilidad en aquellos estudios pediátricos que suelen disponer de un tamaño muestral menor (71). Nuestros resultados muestran un efecto indirecto de modificación de la masa cardíaca a partir de la modificación de la estructura corporal, pero no un efecto directo de la ingesta proteica sobre la estructura cardíaca. Recordemos, además, que la MV no se mide coincidiendo con una ingesta proteica mayor, ya que a los 2 años la ingesta proteica es idéntica. Posiblemente no exista un programing directo sobre la estructura miocárdica pero sí uno secundario a través de los cambios de estructura corporal y de la función cardíaca. Está claro que existe un periodo crítico en el que ocurre una maduración significativa de diferentes órganos y en el cual las alteraciones nutricionales que ocurran podrán producir efectos persistentes en la época adulta, esto debe hacernos conscientes de la importancia de la

composición de las fórmulas infantiles y de su probable implicación en la salud cardiovascular a largo plazo.

Relación entre antropometría y función cardíaca

De la misma manera que ocurre con la masa cardíaca, el gasto cardíaco también debe ser indexado para poder valorar la función del ventrículo izquierdo independientemente del efecto del tamaño corporal. Coincidiendo con los resultados obtenidos en los estudios sobre las relaciones entre masa cardíaca y tamaño corporal, el gasto cardíaco también muestra una relación con el tamaño corporal compleja y que no es lineal. Presenta una relación alométrica pero con un exponente menor, lo cual sugiere que la función de bomba incrementa menos que la masa cardíaca en relación al crecimiento corporal. Indexarlo por superficie corporal puede enmascarar, de la misma manera que ocurre con la masa, el efecto de la obesidad. La talla elevada a la potencia específica según la edad, parece ser la medida más efectiva para normalizar variables que están relacionadas de manera muy directa con la demanda metabólica, como la masa o el gasto cardíaco, por la estrecha relación que existe entre talla y masa corporal magra (82,83).

Nosotros no hemos encontrado información acerca de la normalización de otras variables relacionadas con la función cardíaca como FE o FA, ni del impacto que pueda tener sobre estudios clínicos o epidemiológicos donde aparezcan dichas variables.

En nuestro estudio corroboramos que la función cardíaca (valorada ecocardiográficamente a los 2 años mediante FE y FA) se correlacionaba con la antropometría en ese momento: con el peso por edad según z-score, longitud por edad según z-score, peso por longitud según z-score, IMC y con la ganancia ponderal por mes. Recordemos que a mayor peso, mayor gasto energético y que este está íntimamente relacionado con el trabajo cardíaco, por tanto un incremento en la superficie corporal se acompaña de un incremento en el gasto cardíaco, que depende directamente de la FE.

Efecto de las proteínas sobre la función cardíaca

Diversos estudios en animales han mostrado que la exposición del corazón a un exceso de lípidos puede empeorar el remodeling y la disfunción contráctil (84) y estudios en sujetos ancianos han mostrado que la administración de aminoácidos mejora la FE (36), pero este es el primer estudio en niños que investiga el efecto de la ingesta proteica sobre la función cardíaca.

En nuestro estudio, el análisis de la ingesta proteica sobre la función cardíaca (medida mediante la FE y FA a los 2 años) muestra un efecto estadísticamente significativo durante los primeros 6 meses de vida. En cambio, no encontramos efecto a partir de los 6 meses y además, identificamos los 3 primeros meses de vida como el periodo crítico y más sensible durante el cual la nutrición, en nuestro caso el aumento en la ingesta proteica, tiene su mayor impacto sobre la función cardíaca. Nuestro

estudio demostró, por tanto, que un aumento en la ingesta proteica durante los primeros meses de vida se asocia con un aumento en la función cardíaca posterior, probablemente debido a la programación metabólica determinada por la nutrición. No existiría un efecto concordante, sino una programación funcional desarrollada en los dos primeros trimestres de vida. Este efecto se podría explicar, de manera indirecta, a través del estímulo que ejerce la ingesta proteica sobre la secreción de IGF-1, este estímulo induce un incremento del peso, incremento que a su vez se acompaña de un aumento del tamaño de determinados órganos y que supone una sobrecarga metabólica al organismo e incrementa el gasto cardíaco. Como ya hemos comentado anteriormente, las variables antropométricas influyen sobre la función cardíaca, por tanto sabemos que parte del efecto de las proteínas sobre la función cardíaca viene determinado por su efecto sobre las variables antropométricas. Esta teoría apoya la hipótesis que defiende que un incremento en la superficie corporal se acompaña de un incremento en el trabajo cardíaco para suministrar requerimientos de O₂ más elevados (60). Nuestro estudio también demostró una influencia directa de la ingesta proteica sobre la FE y FA, influencia que podría estar indicando el programing sobre la función cardíaca por la ingesta precoz de proteínas y el incremento de la IGF-1. Podríamos estar midiendo una primera fase de esa programación con un cambio funcional que podría tener un efecto estructural pasado el tiempo. Ante este hallazgo se nos generaron dudas acerca de la aplicación clínica de esta programación nutricional. La pregunta sobre que tanto por ciento de incremento de la FE es necesario para que sea clínicamente relevante no es fácil de responder, depende de varios factores como son la edad, el sexo y la disfunción cardiaca concomitante. Un 5% de incremento en la FE se ha asociado con una

disminución de la mortalidad del 13% en individuos con fallo cardíaco, en el estudio de Framingham (85). Sería interesante también valorar si aquellos pacientes con estancamiento ponderal debido a insuficiencia cardíaca crónica se pueden beneficiar de dietas ricas en proteínas, estas podrían ayudar a la recuperación de peso que necesitan estos pacientes y producen menor cantidad de CO₂ que las dietas ricas en hidratos de carbono. Además, conocemos que las dietas bajas en proteínas se han relacionado con menor función sistólica y atrofia miocárdica comprobada mediante ecocardiografía (1,86,87). De todas formas, si este incremento de la FE fuera secundario a un aumento de las necesidades energéticas, posiblemente su efecto beneficioso sobre ciertas cardiopatías quedaría en entredicho.

Efecto de la insulina y la IGF-1 sobre la masa y función cardíaca

La insulina estimula la síntesis proteica en el corazón y estudios clínicos han encontrado asociación entre niveles plasmáticos elevados de insulina y hipertrofia cardíaca. Parece ser que un aumento de esta hormona puede, al menos en parte, estar implicado en el proceso de remodeling e hipertrofia. En animales sobrealimentados los altos niveles plasmáticos de insulina detectados a los 21 días de vida parecen inducir un aumento de la expresión de sus receptores en el corazón. Esto sugiere que el incremento de la sensibilidad a la insulina observada en los corazones de estos animales puede inducir una respuesta cardíaca adaptativa que resulta en una mejoría

del suministro de glucosa y de energía al corazón (37). Nosotros no disponíamos de los niveles plasmáticos de insulina pero sí de los valores del péptido C urinario medido a los 6 meses y por este motivo quisimos buscar si existía correlación entre estos valores y la masa o función cardiaca 18 meses después, siendo nuestros resultados no significativos. Conocemos por otros estudios que el aumento de la ingesta proteica produce un aumento de la secreción de IGF-1 (25,88) y que este aumento está implicado parcialmente en el incremento de los parámetros antropométricos y del tamaño de determinados órganos como el riñón en niños sanos (4).

La IGF-1 también tiene una implicación patológica y fisiopatológica importante en el crecimiento y remodelación cardiaca (89,90) y por este motivo quisimos comprobar si existía alguna relación entre esta hormona y la masa cardiaca. Tal como esperábamos, el grupo con alta ingesta proteica tenía valores más elevados de IGF-1 libre y valores más bajos de IGFBP2 (proteína transportadora que inhibe las acciones de la IGF-1 impidiendo la unión a su receptor). Este aumento se relacionaba con el aumento de peso e IMC a los 6 meses y con el aumento de peso a los 2 años. Sin embargo, no encontramos relación entre la IGF-1 (total ni libre) ni sus proteínas transportadoras y la masa cardiaca.

La IGF-1 también juega un papel importante en el aumento del inotropismo cardíaco (91) y nos planteamos si podía mediar el efecto de la ingesta proteica sobre la función cardíaca.

Encontramos únicamente una correlación negativa entre la proteína transportadora IGFBP2, reflejo de la función del eje, y la FE y FA. Sabíamos que el incremento de la concentración de IGF-1 en el tejido del órgano hipertrófico puede no verse reflejado con el incremento de la

concentración en suero (92) y que se trataba de un valor que tenía sus limitaciones ya que disponíamos de una única determinación realizada a los 6 meses. Eramos conscientes de que esto podía alterar nuestros resultados pero quisimos evitar el realizar extracciones repetitivas a tan corta edad. Por tanto, en nuestro estudio el efecto producido directamente por el aumento del contenido proteico de las fórmulas infantiles sobre la función cardíaca sigue teniendo un mecanismo desconocido y solo se ha podido relacionar con la IGF-1 a través del aumento de peso y de IMC, que podría causar una sobrecarga funcional y en la que podría estar la clave real del programing.

Relación entre antropometría y TA

Aunque los estudios sobre la prevalencia de TA elevada en población pediátrica son relativamente escasos, ciertos artículos permiten conocer su evolución. Kavey et al. en su artículo de revisión publicado en 2010 señalan que la HTA en niños y adolescentes alcanza una prevalencia mundial de entre el 1 y el 5% (93). Según un estudio reciente español, la incidencia de TA elevada (≥ 90) en el conjunto de la muestra de 692 niños y 819 niñas de 6 a 16 años fue del 3.17% de los niños y el 3.05% de las niñas (94). Existe un interés creciente sobre las consecuencias de los cambios precoces antropométricos sobre la salud cardiovascular a largo plazo. Entre estos estudios, algunos han reportado una correlación inversa entre el peso al nacimiento y la TA sistólica en la adolescencia (95). En nuestro estudio no

encontramos ningún efecto significativo del peso al nacimiento ni del índice ponderal sobre la TA a los 2 años, como posible predictor de morbilidad cardiovascular a largo plazo (96). En opinión de ciertos expertos, el avance de la HTA en edad temprana es atribuible al paralelo incremento de la obesidad (97). Diferentes investigaciones en España apoyan esta idea (98) y trabajos clásicos como el Bogalusa Heart Study (99) o el Muscatine Study (100) ya revelaron correlación positiva entre el peso, el IMC y la TA. Por otra parte, los resultados de estudios epidemiológicos con seguimiento a medio o largo plazo corroboran que la HTA precoz es determinante para la evolución negativa de las enfermedades cardiovasculares en el adulto (101). De tal evidencia se desprende la importancia de detectar la HTA infantil antes de que sus complicaciones ocasionen problemas de salud en etapas posteriores de la vida. Ciertos autores plantean que es la resistencia a la insulina el principal factor que conduce a HTA en sujetos obesos (102). En este contexto, uno de los objetivos del presente estudio fue si los cambios antropométricos detectados en nuestra muestra a los 2 años, influían ya sobre la TA. Según nuestros datos, no existía relación entre peso, talla, IMC, peso por edad z-score, talla por edad z-score, IMC por edad z-score ni peso por talla z-score y la TA. Estos resultados negativos son totalmente comprensibles porque aunque el sobrepeso y la obesidad se relacionan con TA elevada, nuestros niños únicamente tienen un IMC mayor que puede predisponer a la obesidad más adelante. Además, se ha evidenciado que las cifras tensionales se correlacionan más fuertemente con indicadores de distribución de la grasa (como el perímetro de cintura, el índice de cintura-talla o el porcentaje de grasa corporal) que con el IMC (103).

Por otro lado, no olvidemos la temprana edad a la que son analizados nuestros pacientes, lo que nos obligaría a revalorar nuestros resultados a largo plazo. Dado que no existe correlación entre los valores antropométricos y la TA, no es de esperar que se pueda demostrar ningún efecto directo de la ingesta de proteínas sobre la TA, ya que su efecto cardiovascular está mediado prioritariamente por cambios en la estructura corporal.

Efecto de las proteínas y la IGF-1 sobre la TA

Ya hemos comentado el probable efecto protector de la LM en la HTA, que se ha relacionado, entre otros factores, con la ingesta más elevada de proteínas en los niños alimentados con biberón. El aumento en la ingesta proteica estimularía la secreción de IGF-1, incrementaría la adiposidad y elevaría la TA (24).

Relativamente pocos estudios epidemiológicos se centran en la potencial relación entre los niveles circulantes de IGF-1, claramente influenciados por alteraciones en el estado nutricional, y los factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular. Además, los resultados publicados son contradictorios (104,105). En la población general, los niveles bajos de IGF-1 se han asociado con una prevalencia más elevada de enfermedad cardiovascular y mortalidad (106). Algunos estudios han reportado la asociación entre niveles de IGF-1 en plasma y HTA. La mayoría muestran niveles bajos de IGF-1 entre los sujetos hipertensos (106) o niveles más altos

entre pacientes acromegálicos hipertensos (105,107).

Tal como esperábamos, en nuestro estudio no encontramos diferencias entre los diferentes grupos de alimentación y la TA. En cambio, encontramos correlación entre la IGF-1, medida 18 meses antes y la TA, probablemente otro efecto de programing que tal vez no seamos capaces de demostrar con la antropometría y las proteínas por el pequeño tamaño muestral.

Proteínas y programación metabólica sobre el sistema cardiovascular

Se han publicado estudios en animales y estudios epidemiológicos en humanos que aportan evidencias sobre los mecanismos biológicos que memorizan el efecto metabólico del ambiente nutricional precoz en la primera etapa de la vida (6). Aunque la mayoría de mecanismos de programación se han demostrado en el periodo prenatal, algunos órganos son también sensibles a la programación después de nacer (15), así lo muestran Barker et al. mediante algunos factores de riesgo cardiovascular que se pueden predecir mejor con el peso al año de vida que con el peso al nacimiento (16).

Sabemos pues que las exposiciones nutricionales durante periodos sensibles en el desarrollo pueden programar las funciones y estructuras del organismo. Se ha dado mucha importancia al aporte proteico durante la gestación y la infancia como uno de los principales factores nutricionales que influyen a largo plazo en la obesidad, la hipertensión y la estructura y función renal (73,74,108).

En un estudio reciente de Escribano et al. se demuestra un efecto directo de las proteínas sobre el volumen y el trabajo renal y se sugiere un efecto programing durante la maduración renal postnatal, probablemente mediado por la IGF-1 (4,109). De acuerdo con esta hipótesis, nuestro estudio sugiere una programación metabólica postnatal por la nutrición sobre la función cardíaca. Encontramos un efecto significativo de las proteínas ingeridas y la ganancia ponderal durante los primeros meses de vida sobre la FE y FA. Nuestros datos sugieren un efecto directo de la ingesta proteica precoz sobre la función cardíaca posterior añadido a un efecto indirecto de la ingesta proteica mediada por la ganancia ponderal.

Nos encontramos ante una programación secundaria mediante un efecto sobre la estructura corporal y sobre el metabolismo basal. Basado en el modelo de regresión, un incremento de 1 g en la ingesta proteica durante el primer mes de vida representaría un incremento en la FE de 0.5%, este valor ya nos está indicando diferencias de función significativas y quizá una cierta sobrecarga funcional marcada por la nutrición. Además, conocemos por estudios en animales que determinados agentes humorales, entre ellos las catecolaminas, se han implicado como mediadores de hipertrofia ventricular y se postula que estos factores contribuyan también sobre el remodeling cardiaco inducido por el ejercicio en el que existe un aumento de la FE. Podríamos especular pues que el incremento de la FE de nuestros pacientes constituya el primer indicio del aumento de la MV a largo plazo, nos encontramos ante una interesante área de investigación para futuros trabajos (61,110,111). Por todo lo anteriormente expuesto deducimos que la ingesta proteica podría tener un efecto programing sobre el trabajo cardiaco

producido a través de la modificación del peso y del gasto energético, y que este efecto podría ser el primer indicio de un aumento de la masa cardíaca a largo plazo (Figura 12).

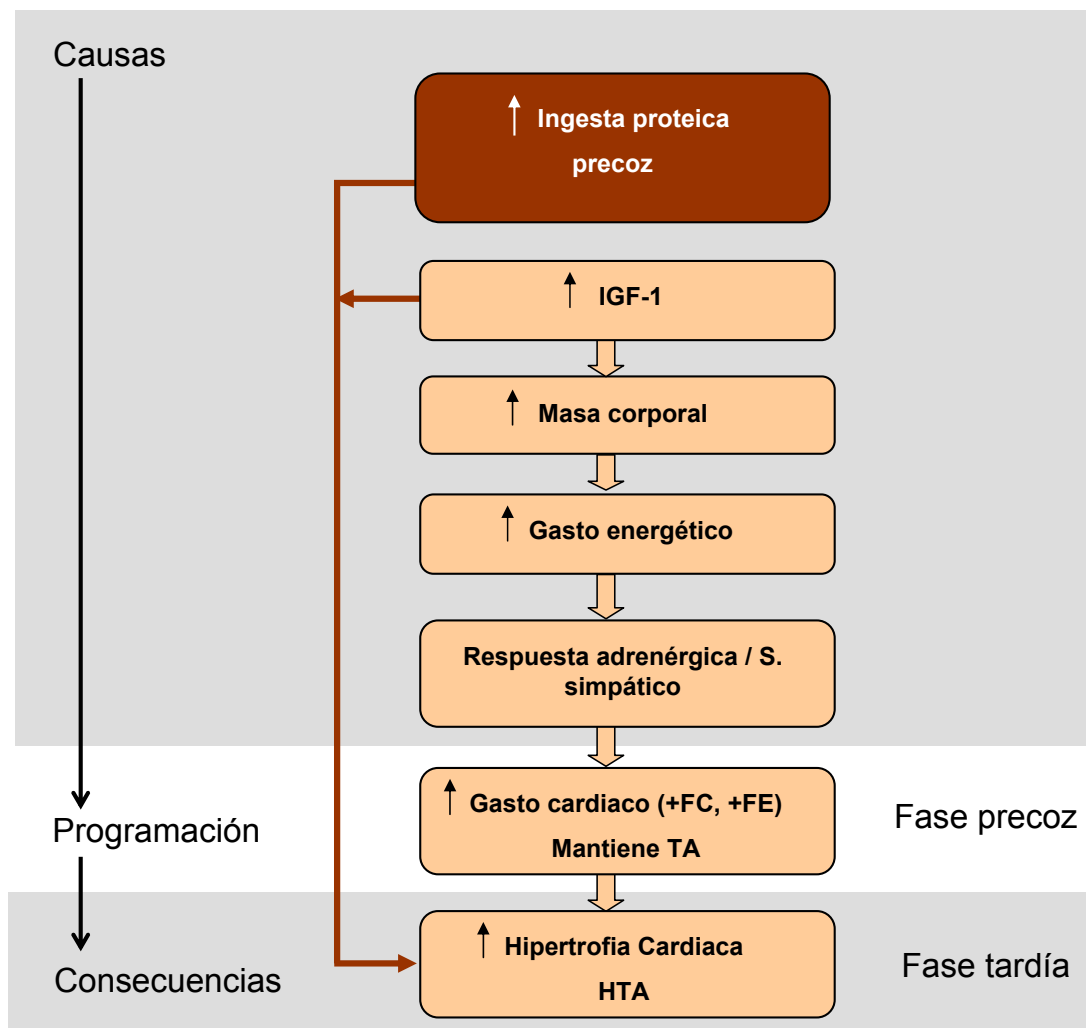


Figura 12. Proteínas y programación metabólica sobre el sistema cardiovascular.

Ingesta proteica en la primera infancia y futuras consecuencias

La hipertrofia ventricular izquierda se ha establecido como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Por este motivo, buscar los determinantes de la MV en niños ha ganado importancia en los últimos tiempos. Algunos factores influyen de manera directa, por ejemplo no cabe duda que la MV aumenta de manera fisiológica durante la infancia con el crecimiento corporal, pero también se ha sugerido que otros factores como la obesidad y la HTA puedan tener efecto aunque su impacto real sea aún controvertido. En determinados órganos como el riñón, el efecto sobre el tamaño renal de una fórmula con un mayor contenido proteico se ha atribuido a una mayor sobrecarga funcional. Tal vez, también la sobrecarga cardíaca que implica aumentar los requerimientos de O₂ en aquellos niños con un mayor aporte proteico y una mayor superficie corporal, y que hemos comprobado mediante un aumento ecocardiográfico de FE y FA, pueda condicionar a largo plazo un aumento de masa cardíaca, que no hemos podido demostrar en nuestro estudio de manera precoz. No esperamos que este incremento de masa cardíaca pueda tener efectos sobre la salud en niños sanos pero las implicaciones a largo plazo y sobretodo si el sobrepeso se establece de manera permanente, quedan por determinar. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes nos ayudaría a esclarecer el papel de la programación del sistema cardiovascular, estudiando la relación entre peso, masa cardíaca, función cardiaca y HTA en la época adulta.

Quizá sea necesario revisar la normativa actual de las fórmulas infantiles si esto puede tener consecuencias en la salud a largo plazo, tal como parece por la asociación entre el aporte proteico en los primeros meses de vida y el riesgo de obesidad, de alteración de la función renal a largo plazo y tal vez de afectación de la salud cardiovascular.

El “European Childhood Obesity Project” demuestra la “early protein hypothesis”, en la cual dietas más ricas en proteínas al principio de la vida se asocian con aumento de peso (23). En nuestro subgrupo no hemos observado que este aumento de peso pueda incrementar la MVI o la TA como marcadores precoces de patología cardiovascular en estos niños sanos. De todas maneras, futuras monitorizaciones a edades más avanzadas para explorar los efectos a largo plazo de la intervención nos pueden proporcionar resultados más concluyentes.

En resumen, los hallazgos de este estudio demuestran que el incremento de la ingesta proteica durante los primeros meses de vida, aumenta la FE y la FA en niños sanos un año después, aunque no modifica de momento la respuesta hipertrófica comparado con una dieta más baja en proteínas. Investigaciones futuras podrían dilucidar las aplicaciones clínicas de este efecto de programación nutricional.

Las limitaciones de nuestro estudio serían:

La exclusión de la medida de la TA en 32 niños (23% de los participantes) debido a lecturas insuficientes por la poca colaboración del paciente. De todas maneras, no existían diferencias en la distribución de los niños excluidos por grupos.

La determinación de la IGF-1 realizada en un único análisis de sangre a los 6 meses. Este dato permite establecer posibles relaciones indirectas a través de procesos de programación permanente, pero dificulta el análisis de una relación directa.

La medida utilizada para valorar la función cardíaca sistólica utilizando la fórmula de Teichholz. Esta medida tiene sus limitaciones porque no toma en consideración discinesias en otros segmentos que no estén incluidos en los registrados por modo M . Entre las limitaciones fisiológicas, se trata de una medida influenciada por la precarga y la postcarga pero en niños sanos asumimos condiciones similares de precarga y no encontramos diferencias significativas de la FE relacionadas con la TA. De todas maneras, la FE y FA son reflejo de la función cardíaca global en niños y son medidas utilizadas muy frecuentemente en la práctica clínica. Estas medidas no se pudieron complementar con otras técnicas más sensibles como el doppler tisular, por la falta de disponibilidad en el momento en que se realizó el estudio, pero con las que sería interesante ampliar nuestro estudio en un futuro.

A pesar de estas limitaciones, este estudio proporciona nuevos datos, obtenidos en un grupo randomizado de niños, utilizando protocolos con medidas antropométricas estandarizadas y estudios ecocardiográficos llevados a cabo por un único especialista en cardiología pediátrica.



Conclusiones

- Un incremento moderado de proteínas en la dieta durante el primer año de vida produce un incremento del IMC y IMC z-score a los 2 años de vida.
- Un incremento moderado de proteínas en la dieta durante el primer año de vida produce un incremento mantenido en la función cardíaca, concretamente en la FE y FA, medido a los dos años mediante ecocardiografía.
- Un incremento moderado de proteínas en la dieta durante el primer año de vida no produce cambios en la masa cardíaca de manera precoz, medido a los dos años mediante ecocardiografía. No obstante, la sobrecarga funcional detectada a esta edad, de manera mantenida, podría repercutir a largo plazo sobre la masa cardíaca, nos encontraríamos ante una primera fase de este cambio estructural.
- Los mecanismos que producen estos cambios cardiovasculares están mediados en parte por la IGF-1, de forma indirecta a través de una modificación de la estructura corporal y el gasto energético, y podrían formar parte de la programación metabólica.

- Un incremento moderado de proteínas en la dieta durante el primer año de vida no produce modificaciones significativas de la TA a corto plazo de manera directa, aunque esta guarda una correlación con los niveles de IGF-1 medidos a los 6 meses.



Bibliografía

- (1) Webb JG, Kiess MC, Chan-Yan CC. Malnutrition and the heart. *CMAJ* 1986;135(7):753-758.
- (2) Abel R, Alonso D, Grimes J. Biochemical, ultrastural and hemodynamic changes in protein-calorie malnutrition in dogs. *Circulation* 1977;56(Suppl III):55.
- (3) Moreira AS, Teixeira Teixeira M, da Silveira Osso F, Pereira RO, de Oliveira Silva-Junior G, Garcia de Souza EP, et al. Left ventricular hypertrophy induced by overnutrition early in life. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(11):805-810.
- (4) Escribano J, Luque V, Ferre N, Zaragoza-Jordana M, Grote V, Koletzko B, et al. Increased protein intake augments kidney volume and function in healthy infants. *Kidney Int* 2011;79:783-790.
- (5) Brameld JM, Buttery PJ, Dawson JM. Nutritional and hormonal control of skeletal-muscle cell growth and differentiation. *Proc Nutr Soc* 1998;57(2):207-217.
- (6) Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999;69(2):179-197.
- (7) Vo T, Hardy D. Molecular mechanism underlying the fetal programming of adult disease. *J Cell Commun Signal* 2012;6:139-153.

- (8) Winick M. NA. Cellular response in rats during malnutrition at various ages. *J Nutr* 1966;89:300-306.
- (9) Lillycrop K, Phillips E, Jackson A. 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(6):1382-1386.
- (10) Bogdarina I, Welham S, King P. Epigenetic modification of the reninangiotensin system in the fetal programming of hipertension. *Cir Res* 2007;100:520-526.
- (11) Altmann S, Murani E, Schwerin M. Maternal dietary protein restriction and excess affects offspring gene expression and methylation of non-SMC subunits of condensin I in liver and skeletal muscle. *Epigenetics Off J DNA Methylation Soc* 2012;7(3):239-252.
- (12) Barrès R, Osler M. Non-CpG methylation of the PGC-1 alpha promoter through DNMT3B controls mitochondrial density. *Cell Metab* 2009;10:189-198.
- (13) Khorram O, Han G, Bagherpour R. Effect of maternal undernutrition on vascular expression of micro and messenger RNA in newborn and aging offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298(5):R1366-R1374.
- (14) Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect* 2000;108 Suppl 3:545-553.

- (15) Barker DJ. A new model for the origins of chronic disease. *Med Health Care Philos* 2001;4(1):31-35.
- (16) Barker DJ, Meade TW, Fall CH, Lee A, Osmond C, Phipps K, et al. Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and factor VII concentrations in adult life. *BMJ* 1992;304(6820):148-152.
- (17) Barker DJ, Fall CH. Fetal and infant origins of cardiovascular disease. *Arch Dis Child* 1993;68(6):797-799.
- (18) Fall CH, Vijayakumar M, Barker DJ, Osmond C, Duggleby S. Weight in infancy and prevalence of coronary heart disease in adult life. *BMJ* 1995;310(6971):17-19.
- (19) Lucas A, Baker B, Desai M. Nutrition in pregnant or lactating rats programs lipid metabolism in the offspring. *Br J Nutr* 1996;76(4):605-612.
- (20) Stamler R. Implications of the INTERSALT study. *Hypertension* 1991;17:116-121.
- (21) Zinner S, Rosner B, Oh W. Significance of blood pressure in infancy. Familial aggregation and predictive effect on later blood pressure. *Hypertension* 1985;7:411-416.
- (22) Elliott W. Blood pressure tracking. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:251-256.
- (23) Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escribano J, Scaglioni S, Giovannini M, et al. 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(6):1836-1845.

(24) Martin R, Ness A, Gunnell D. Does breastfeeding in infancy lower blood pressure in childhood? The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Circulation* 2004;109(10):1259-1266.

(25) 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(6):614-617.

(26) Langley-Evans S, Langley-Evans A, Marchand M. Nutritional programming of blood pressure and renal morphology. *Arch Physiol Biochem* 2003;111:8-16.

(27) Sherman R, Langley-Evans S. Early administration of angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril, prevents the development of hypertension programmed by intrauterine exposure to a maternal low-protein diet in the rat. *Clin Sci (Lond)* 1998;94:373-381.

(28) McMullen S, Gardner D, Langley-Evans S. Prenatal programming of angiotensin II type 2 receptor expression in the rat. *Br J Nutr* 2004;91:133-140.

(29) Sherman R, Langley-Evans S. Antihypertensive treatment in early postnatal life modulates prenatal dietary influences upon blood pressure in the rat. *Clin Sci (Lond)* 2000;98(3):269-275.

- (30) Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995 Feb;16(1):3-34.
- (31) Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-Like Growth Factor-Binding Proteins in Serum and Other Biological Fluids: Regulation and Functions. *Endocr Rev* 1997;18(6):801-831.
- (32) Rechler MM. Growth inhibition by insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3--what's IGF got to do with it? *Endocrin* 1997;138(7):2645-2647.
- (33) Karlberg J, Low L, Yeung CY. On the dynamics of the growth process. *Acta Paediatr* 1994;83(7):777-778.
- (34) Hauner H, Wabitsch M, Zwiauer K, Widhalm K, Pfeiffer EF. Adipogenic activity in sera from obese children before and after weight reduction. *Am J Clin Nutr* 1989;50(1):63-67.
- (35) Heymsfield S, Bethel R, Ansley J. Cardiac abnormalities in cachectic patients before and during nutritional repletion. *Am Heart J* 1978;95(5):584-594.
- (36) Scognamiglio R, Piccolotto R, Negut C, Tiengo A, Avogaro A. Oral amino acids in elderly subjects: effect on myocardial function and walking capacity. *Gerontology* 2005;51(5):302-308.

- (37) Pereira RO, Moreira AS. Overfeeding during lactation modulates insulin an leptin signaling cascade in rats´hearts. *Regul Pept* 2006;11(136):117-121.
- (38) Lombardi G, Colao A, Cuocolo A, Longobardi S, Di Somma C, Orio F, et al. Cardiological aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10(6):553-560.
- (39) Fuller SJ, Mynett JR, Sugden PH. Stimulation of cardiac protein synthesis by insulin-like growth factors. *Biochem J* 1992;282:85-90.
- (40) Cittadini A, Strömer H, Katz S. E. Differential Cardiac Effects of Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor1 in the Rat : A Combined In Vivo and In Vitro Evaluation. *Circulation* 1996;93:800-809.
- (41) Donath MY, Zapf J. Insulin-Like Growth Factor I: An Attractive Option for Chronic Heart Failure? *Drugs & Aging* 1999;15(4):251-254.
- (42) Donath MY, Jenni R, Brunner HP. Cardiovascular and metabolic effects of insulin-like growth factor I at rest and during exercise in humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1996;81:4089-4094.
- (43) Ren J, Samson WK, Sowers JR. Insulin-like growth factor I as a cardiac hormone: physiological and pathophysiological implications in heart disease. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31(11):2049-2061.
- (44) Merola B, Cittadini A, Colao A. Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency. *JCEM* 1993;77:1658-1661.

(45) Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R, Ferretti E, Cassone R, et al. Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-I hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49(1):101-106.

(46) Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, Giustina A, Chanson P. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1743-1747.

(47) Follin C, Thilen U, Ahren B, Erfurth EM. Improvement in cardiac systolic function and reduced prevalence of metabolic syndrome after two years of growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adult survivors of childhood-onset acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1872-1875.

(48) Duerr RL, McKirnan MD, Gim RD. Cardiovascular Effects of Insulin-Like Growth Factor-1 and Growth Hormone in Chronic Left Ventricular Failure in the Rat. *Circulation* 1996;93:2188-2196.

(49) Langley-Evans SC. Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism. *J Anat* 2009;215(1):36-51.

(50) Cheema KK, Dent MR, Saini HK, Aroutiounova N, Tappia PS. Prenatal exposure to maternal undernutrition induces adult cardiac dysfunction. *Br J Nutr* 2005;93(4):471-477.

(51) Corstius H, Zimanyi M, Maka N. Effect of intrauterine growth restriction on the number of cardiomyocytes in rat hearts. *Pediatr Res* 2005;57(6):796-800.

(52) Singhal A, Fewtrell M, Cole T. A low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003;361:1089-1097.

(53) Singhal A, Cole T, Fewtrell M, Lucas A. Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: followup of a prospective randomised study. *Lancet* 2004;363:1571-1578.

(54) Harel Z, Tannenbaum G. Long-term alterations in growth hormone and insulin secretion after temporary dietary protein restriction in early life in the rat. *Pediatr Res* 1995;38(5):747-753.

(55) Crace C, Swenne I, Hill D, Milner R. Tissue and Serum Insulin-like Growth Factor I (IGF I) concentrations in rats subjected to temporary protein-energy malnutrition early in life. 1991;96:17-22.

(56) Martins M, Vieira A, de Souza E, Moura A. Early overnutrition impairs insulin signaling in the heart of adult Swiss mice. *J Endocrinol* 2008;198(3):591-598.

(57) López-Fontana CM, Martínez-González MA, Martínez JA. Obesidad, metabolismo energético y medida de la actividad física. *Rev Esp Obes* 2003;1(1):29-36.

(58) Leitch CA. Growth, nutrition and energy expenditure in pediatric heart failure. *Progress in Pediatric Cardiology* 2000;11:195-202.

- (59) Schofield W. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Human Nutrition Clinical Nutrition* 1985;39:5-41.
- (60) Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Di Mario U, Leonetti F. Adapted changes in left ventricular structure and function in severe uncomplicated obesity. *Obes Res* 2004;12(10):1616-1621.
- (61) Weiner RB, Baggish AL. Exercise- induced cardiac remodeling. *Progress in cardiovascular diseases* 2012;54:380-386.
- (62) Schiess S, Grote V, Scaglioni S, Luque V, Martin F, Stolarczyk A, et al. Introduction of complementary feeding in 5 European countries. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(1):92-98.
- (63) 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.
- (64) Mosteller R. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317:1098.
- (65) WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:S76-S85.
- (66) Dehne L, Klemm C, Henseler G, Hermann-Kunz E. The German Food Code and Nutrient data Base (BLS II.2). *Eur J Epidemiol* 1999;15:355-359.

- (67) Centre d'Ensenyament Superior de Nutrició i Dietètica. Tablas de composición de alimentos. Edicions Universitat de Barcelona 2002.
- (68) Mataix J, Mañas M, Llopis J, Martínez de Victoria E, Sánchez J, Borregon A. Tabla de Composición de Alimentos Españoles. Editorial de la Universidad de Granada 2003.
- (69) Rosa EC, Moyses VA, Sesso RC, Plavnik FL, Ribeiro FF, Kohlmann NE, et al. Left ventricular hypertrophy evaluation in obese hypertensive patients: effect of left ventricular mass index criteria. *Arq Bras Cardiol* 2002;78(4):341-351.
- (70) de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(5):1251-1260.
- (71) Malcolm D, Burns T, Mahoney L, Lauer R. Factors affecting left ventricular mass in childhood: the Muscatine Study. *Pediatrics* 1993;92(5):703-709.
- (72) Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58(6):1072-1083.
- (73) Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr* 1998;128(Suppl 2):S401-S406.
- (74) Koletzko B. Early nutrition and its later consequences: new opportunities. *Adv Exp Med Biol* 2005;569:1-12.

- (75) Daniels S, Kimball T, Morrison J, Khoury P, Witt S, Meyer R. Effect of lean body mass, fat mass, blood pressure and sexual maturation on left ventricular mass in children and adolescents. *Circulation* 1995;92:3249-3254.
- (76) daniels SR. Effect of lean body mass, fat mass, blood pressure and sexual maturation on left ventricular mass. *Circulation* 1995;92(3249):3254.
- (77) Hammond HK, White FC, Bhargava V, Shabetai R. Heart size and maximal cardiac output are limited by the pericardium. *Am J Physiol* 1992;263(6 Pt 2):H1675-81.
- (78) Bella JN. Indexation of left ventricular mass to identify blood pressure-related left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 2005;18(10):1263-1265.
- (79) Pereira RO, Moreira AS, De Carvalho L, Moura AS. Overfeeding during lactation modulates insulin and leptin signaling cascade in rats' hearts. *Regul Pept* 2006;136:117-121.
- (80) Daniels SR, Meyer RA, Liang YC, Bove KE. Echocardiographically determined left ventricular mass index in normal children, adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1988;12(3):703-708.
- (81) Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition. World Health Organ Tech Rep Ser WHO Technical Report Series 2007.

- (82) de Simone G, Devereux RB, Daniels SR. Stroke volume and cardiac output in normotensive children and adults: Assessment of relations with body size and impact of overweight. *Circulation* 1997;95(7):1837-1843.
- (83) Chantler PD, Clements RE, Sharp L, George KP, Tan LB, Goldspink DF. The influence of body size on measurements of overall cardiac function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:2059-2065.
- (84) Chess DJ, Lei B, Hoit BD, Azimzadeh AM, Stanley WC. Effects of a high saturated fat diet on cardiac hypertrophy and dysfunction in response to pressure overload. *J Card Fail* 2008;14(1):82-88.
- (85) Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88(1):107-115.
- (86) Ocal B, Unal S, Zorlu P, Tezic HT, Oguz D. Echocardiographic evaluation of cardiac functions and left ventricular mass in children with malnutrition. *J Paediatr Child Health* 2001;37(1):14-17.
- (87) Singh GR, Malathi KE, Kasliwal RR, Ommar A, Padmavati S, Ramji S. An evaluation of cardiac function in malnourished children by non-invasive methods. *Indian Pediatr* 1989;26(9):875-881.
- (88) Axelsson I. Effects of high protein intakes. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2006;58:121-9; discussion 129-31.
- (89) McMullen JR. Role of insulin-like growth factor 1 and phosphoinositide 3-kinase in a setting of heart disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35(3):349-354.

(90) Petretta M, Colao A, Sardu C, Scopacasa F, Marzullo P, Pivonello R, et al. NT-proBNP, IGF-I and survival in patients with chronic heart failure. *Growth Horm IGF Res* 2007;17(4):288-296.

(91) Vitale G, Galderisi M, Colao A, Innelli P, Guerra G, Guerra E, et al. Circulating IGF-I levels are associated with increased biventricular contractility in top-level rowers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(2):231-236.

(92) Le Carpentier JE, El Nahas AM, Hill DJ. Role of insulin-like growth factor I(IGF I) in compensatory renal growth in dwarf rats. *Kidney Int* 1989;35:315.

(93) Kavey R, Daniels S, Flynn J. Management of high blood pressure in children and adolescents. *Cardiol Clin* 2010;28:597-607.

(94) Marrodán Serrano M, Cabañas Armesilla M, Carmenate Moreno M. Asociación entre adiposidad corporal y presión arterial entre los 6 y 16 años. Análisis en una población escolar madrileña. *Rev Esp Cardiol* 2013;66(2):110-115.

(95) 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(7):815-831.

(96) Landmann E, Reiss I, Misselwitz B, Gortner L. Ponderal index for discrimination between symmetric and asymmetric growth restriction: Percentiles for neonates from 30 weeks to 43 weeks of gestation. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2006;19(3):157-160.

- (97) Muntner P, He J, Cutler J, Wildman R, Whelton P. Trends in blood pressure among children and adolescents. *JAMA* 2004;291:2107-2113.
- (98) González-Jiménez E, Aguilar-Cordero J, García-García C, García-López P, Alvarez-Ferré J, Padilla-López C. Prevalencia de sobrepeso y obesidad nutricional e hipertensión arterial y su relación con indicadores antropométricos en una población de escolares de Granada y su provincia. *Nutr Hosp* 2011;26:1004-1010.
- (99) Voors A, Foster T, Frerichs R, Webber L, Berenson G. Studies of blood pressures in children ages 5-14 years in a total biracial community. The Bogalusa Hearth Study. *Circulation* 1976;54:319-327.
- (100) Lauer R, Clarke W, Beaglehole R. Level,trend and variability of blood pressure during childhood. The Muscatine Study. *Circulation* 1984;69:242-249.
- (101) Berenson G, Srinivasan S, Bao W, Newman W, Tracy R, Wattigney W. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650-1656.
- (102) Córdova A, Villa G, Sureda A, Rodríguez-Marroyo J, Sánchez-Collado M. Actividad física y factores de riesgo cardiovascular en niños españoles de 11-13 años. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:620-626.
- (103) Pérez Guillén A, Hernández de Valera Y. Relación de la presión arterial con indicadores antropométricos de masa y grasa corporal en niños. *Antropo* 2004;8:83-92.

- (104) Hunt KJ, Lukanova A, Rinaldi S, Lundin E, Norat T, Palmqvist R, et al. A potential inverse association between insulin-like growth factor I and hypertension in a cross-sectional study. *Ann Epidemiol* 2006;16(7):563-571.
- (105) Colao A, Terzolo M, Bondanelli M, Galderisi M, Vitale G, Reimondo G, et al. GH and IGF-I excess control contributes to blood pressure control: results of an observational, retrospective, multicentre study in 105 hypertensive acromegalic patients on hypertensive treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(4):613-620.
- (106) Colao A, Di Somma C, Cascella T, Pivonello R, Vitale G, Grasso LF, et al. Relationships between serum IGF1 levels, blood pressure, and glucose tolerance: an observational, exploratory study in 404 subjects. *Eur J Endocrinol* 2008;159(4):389-397.
- (107) Diez J. Insulin-like growth factor I in essential hypertension. *Kidney Int* 1999;55(2):744-759.
- (108) Langley-Evans S. Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism. *J Anat* 2009;215:36-51.
- (109) Luque V, Escribano J, Grote V, Ferre N, Koletzko B, Gruszfeld D, et al. Does Insulin-like growth factor-1 mediate protein-induced kidney growth in infants? A secondary analysis from a randomised controlled trial. *Pediatr Res* 2013;74(2):223-9.

(110) Petretta M, Bonaduce D, de Filippo E, Mureddu G, Scalfi L, Marciano F, et al. Assessment of cardiac autonomic control by heart period variability in patients with early-onset familiar obesity. *Eur J Clin Nutr* 1995;25(11):826-832.

(111) Tascilar M, Yokusoglu M, Boyraz M, Baysan O, Koz C, Dundaroz R. Cardiac autonomic functions in obese children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3(2):60-64.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DE LA INGESTA PROTEICA SOBRE LA FUNCIÓN CARDÍACA: PROGRAMACIÓN METABÓLICA POR LA NUTRICIÓN
INFANTIL

Rosa Collell Hernández

DL:T 1097-2014