

1° Congreso Argentino de Neonatología  
Buenos Aires  
2010



# Crecimiento, programación y enfermedades metabólicas

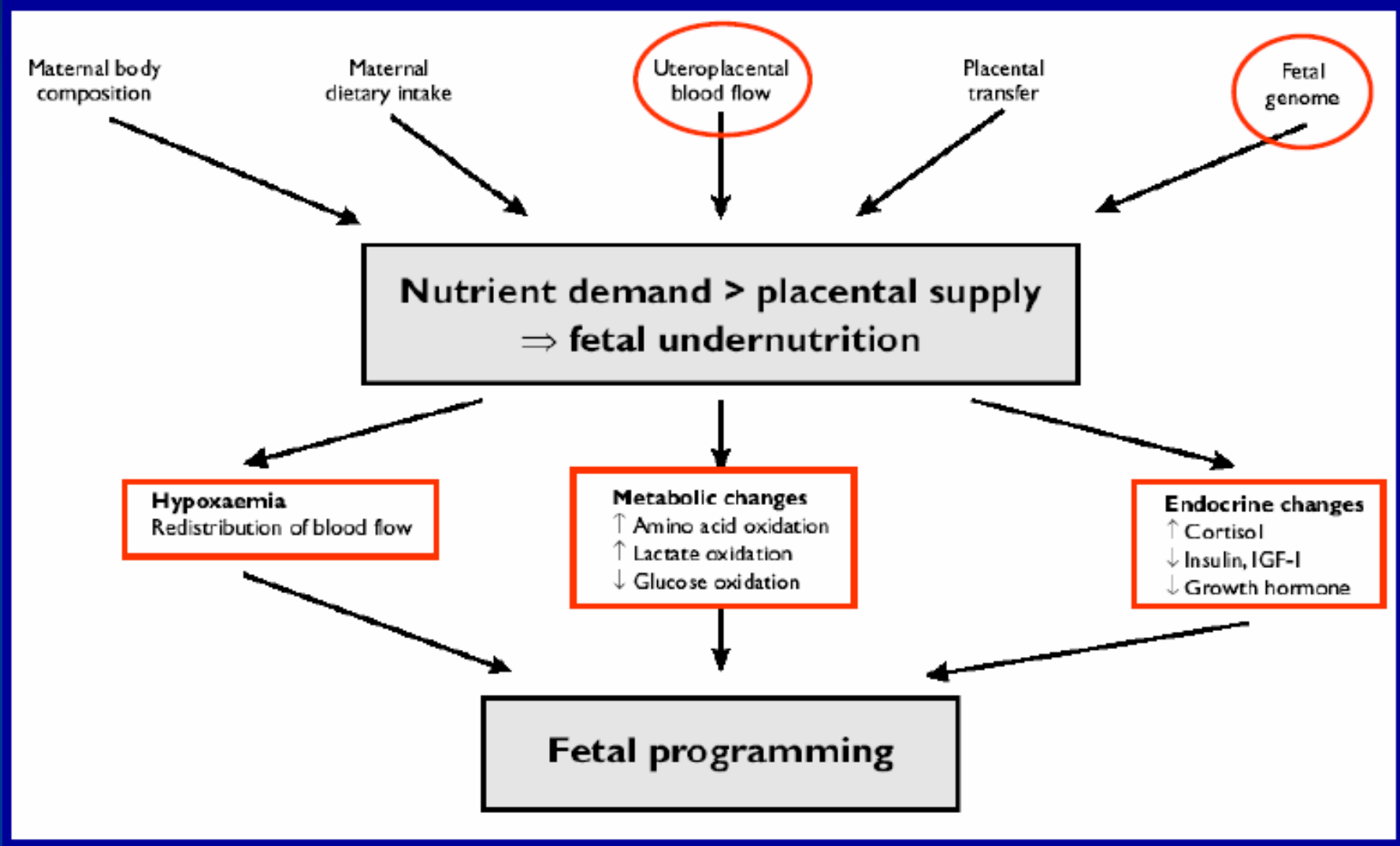
Patricia Mena N  
Hospital Dr Sotero del Rio  
Universidad Catolica de Chile  
Médica - Neonatóloga

# Presentación

- Evolución antropométrica postnatal
- Aparición y presentación de marcadores de riesgo de síndrome metabólico en el niño y adulto de MBPN
- Evidencias de intervención que modifiquen favorablemente la programación
- Conclusiones

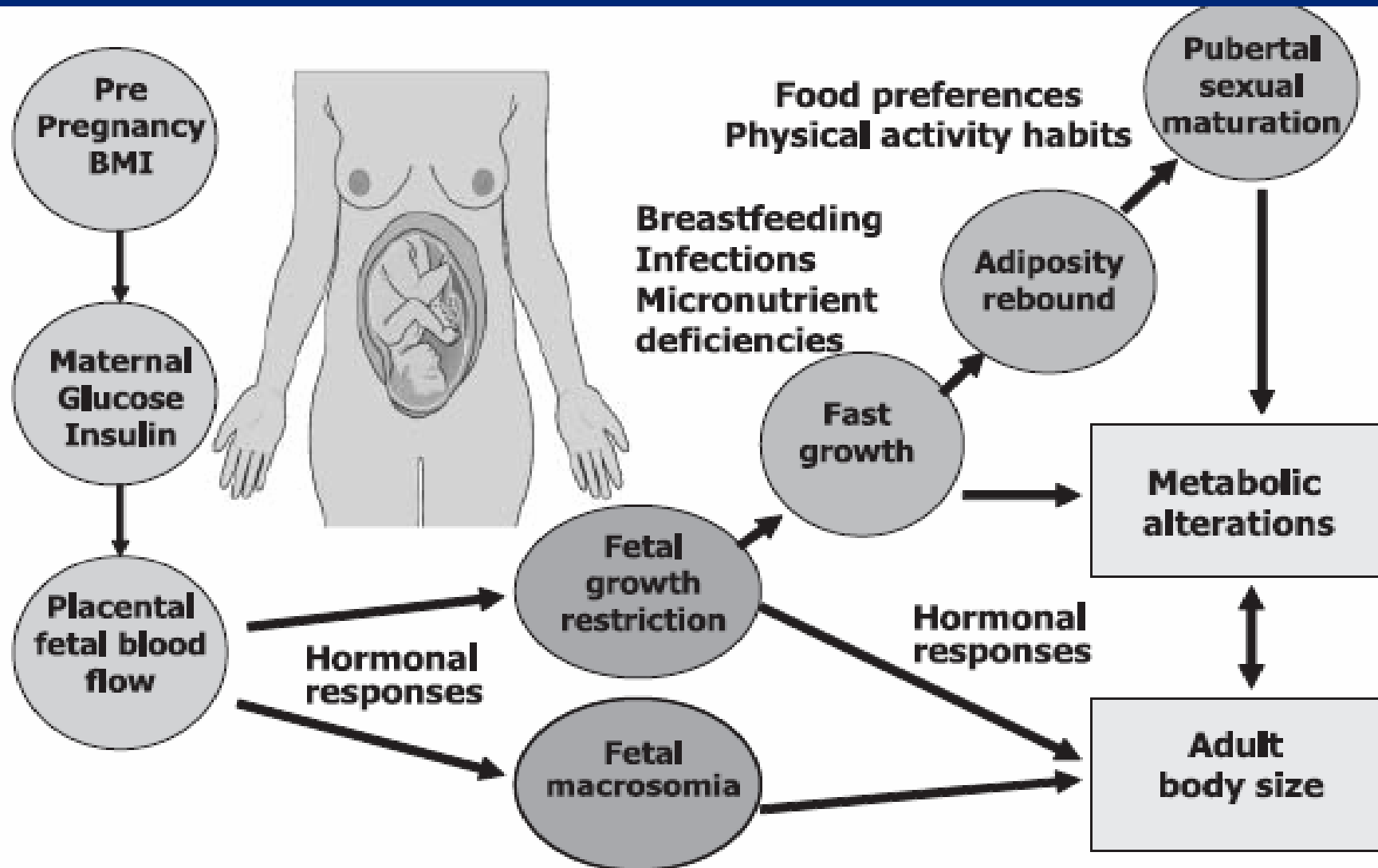
# Teoria de programación fetal

Barker BMB 2001;60:69



# Nutrición, crecimiento y prevención de enfermedades crónicas.

Uauy R *Annals of Medicine*. 2008; 40: 11-20

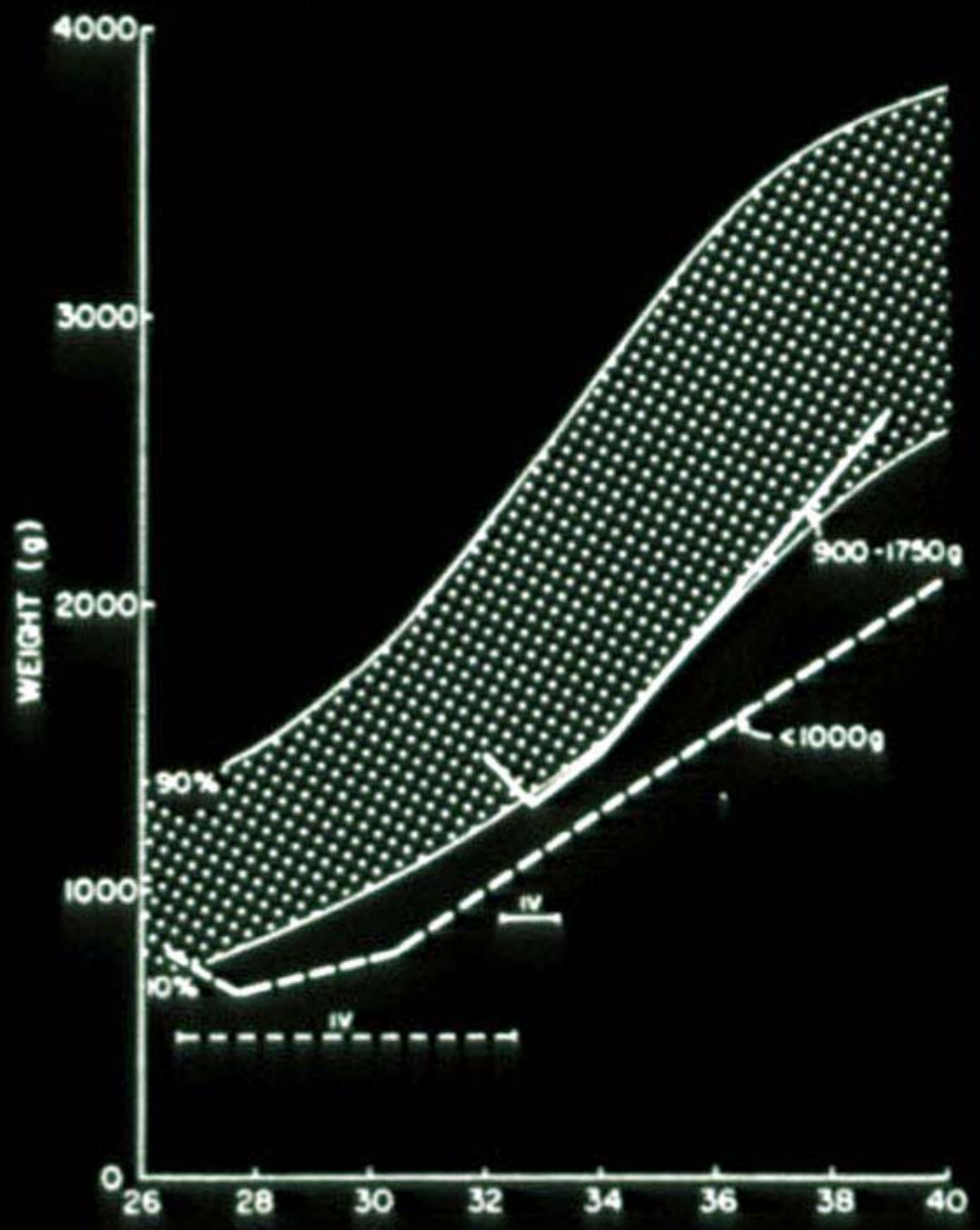


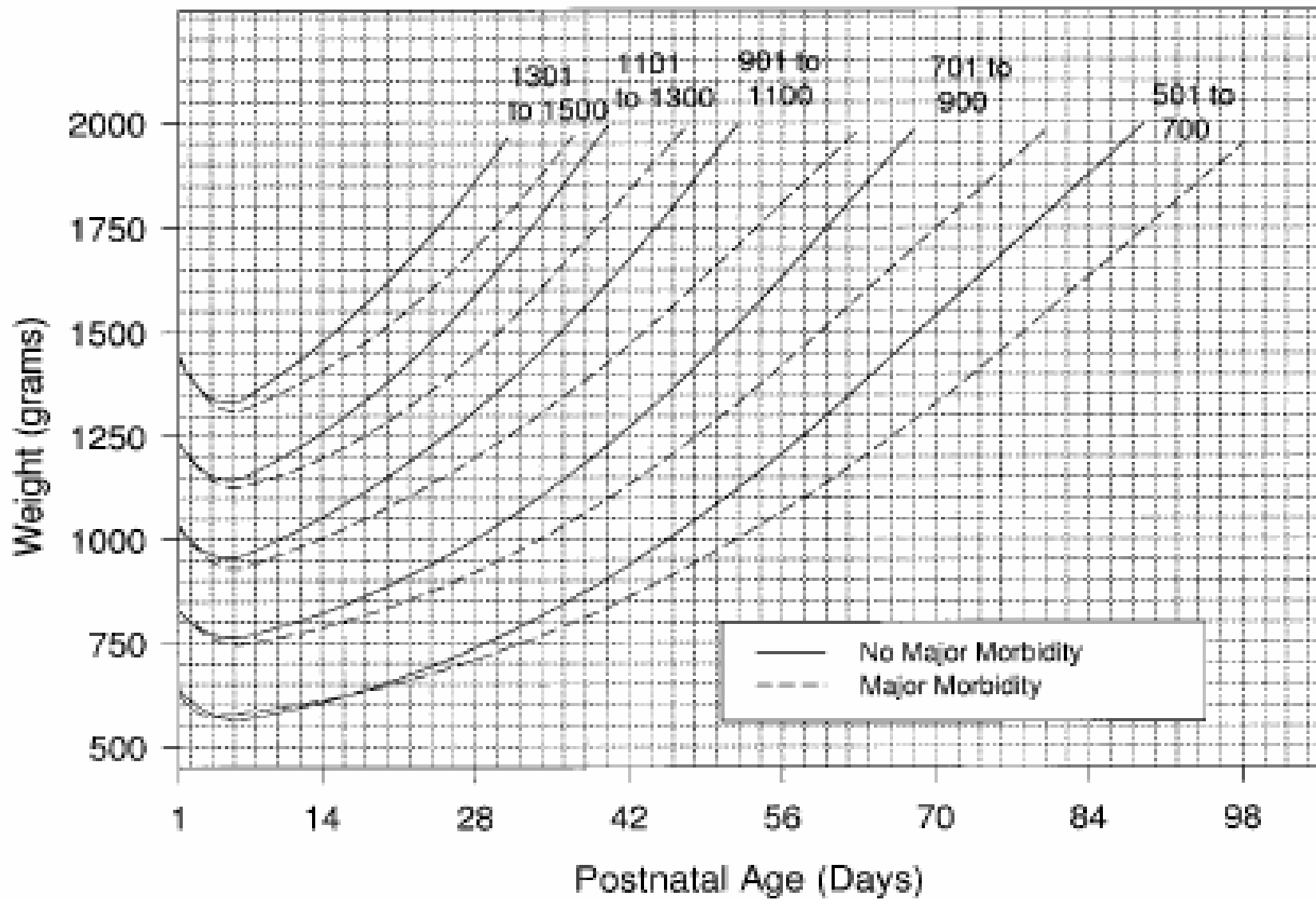
# Nutricion perinatal

- RCIU
- Prematurez vs Termino
- RCEU
- RCIU + RCEU
- RCIU + Obesidad en la infancia
- Prematurez y AA precoz
- Prematurez y energia
- Prematurez y LM
- Dieta DHA

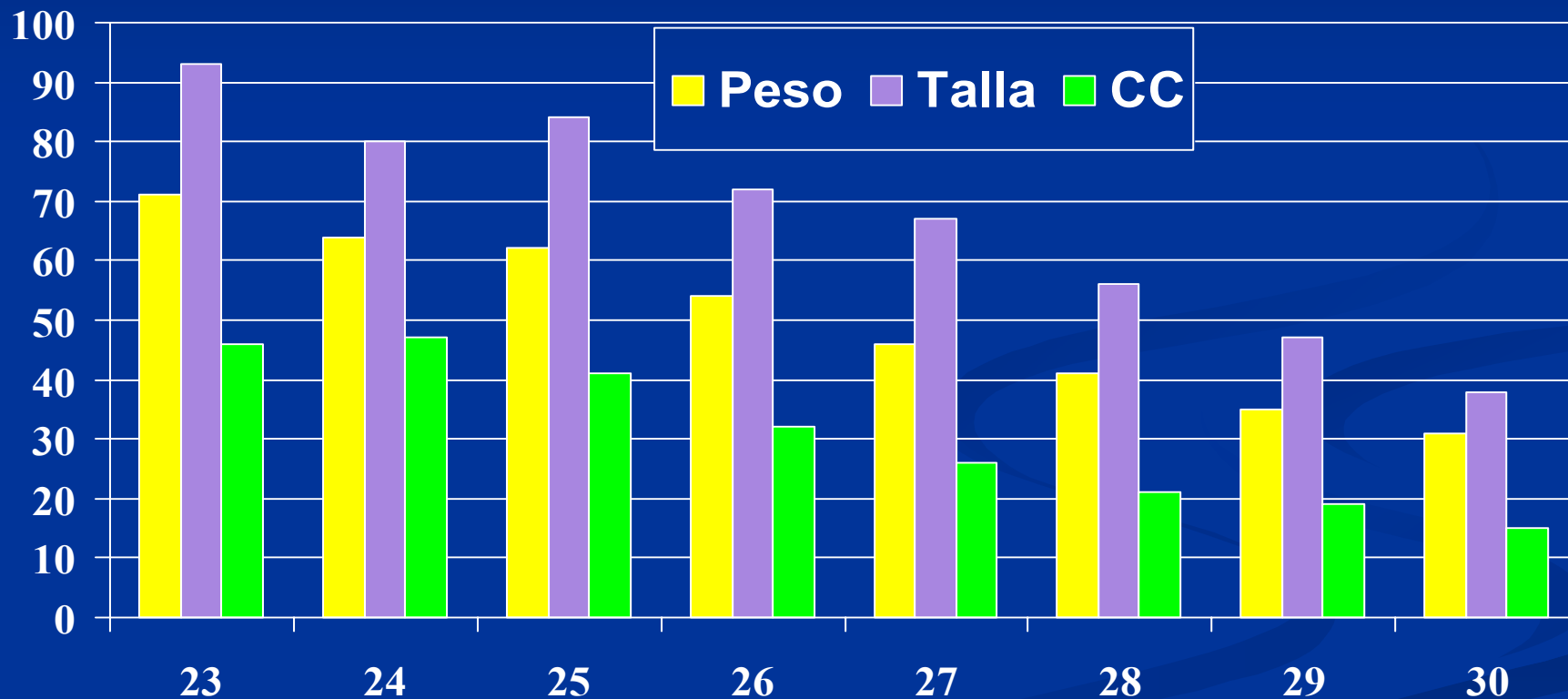
# Enfermedades crónicas del adulto

- Indice de masa corporal
- Presión arterial
- Perfil lipídico
- Adiposidad visceral
- Obesidad
- Diabetes
- Enfermedad cardiovascular
- Síndrome metabólico
- Resistencia Insulina





# % de peso talla y CC bajo p10 al alta según EG al nacer "RCEU"



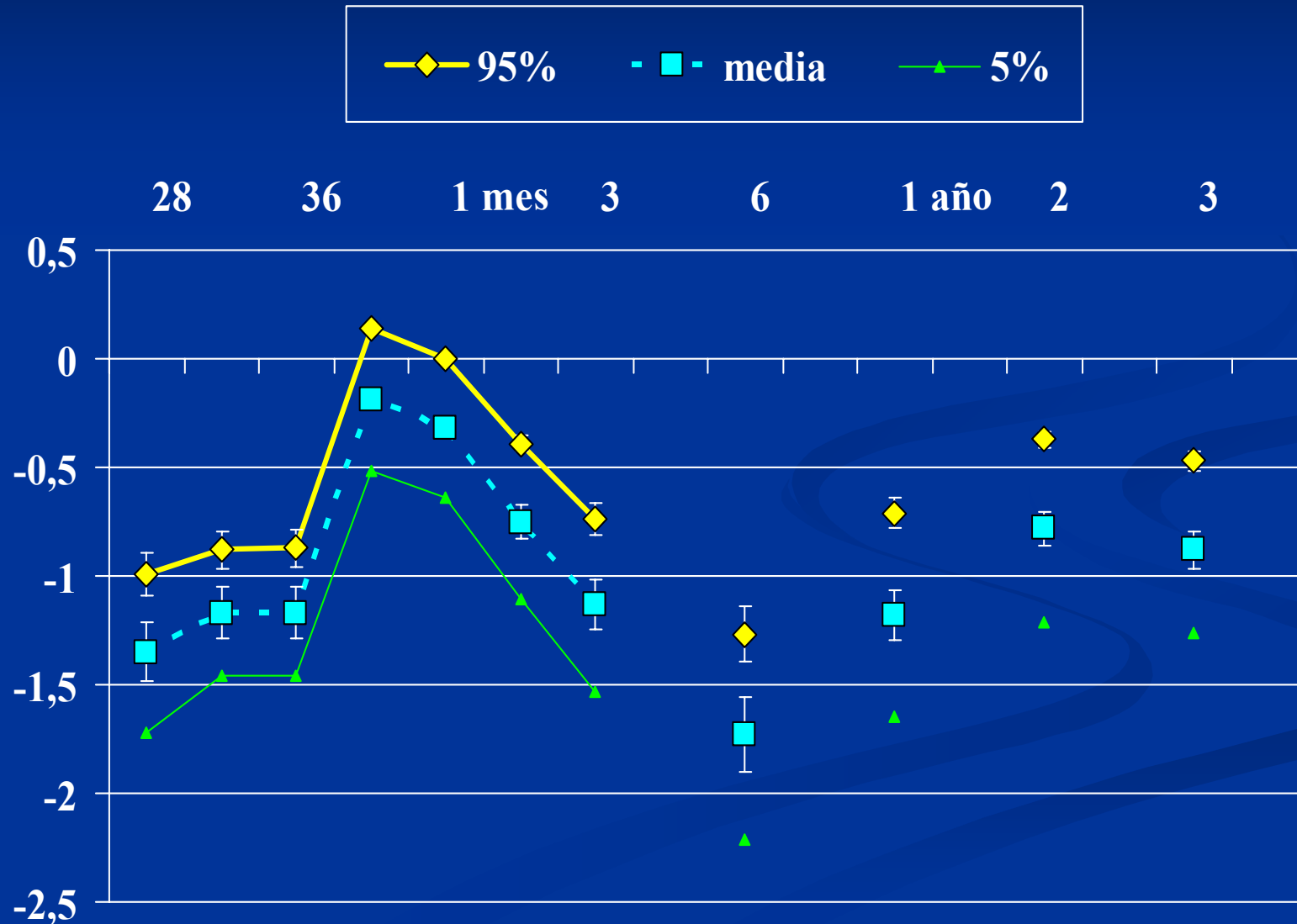
Clark R Pediatric 2003 111:986



# Puntaje Z Peso/Edad de < 29 semanas

Niklasson

Pediatr Res 2003,54:899



# Evolución de talla en prematuros, AEG, PEG simétrico y asimétrico

Puntaje Z



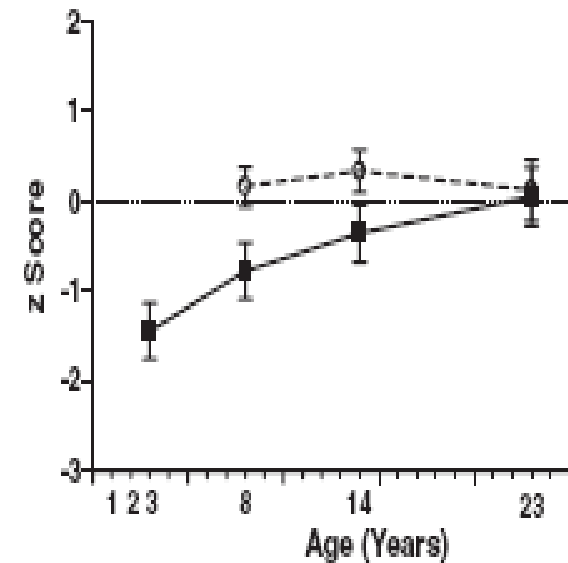
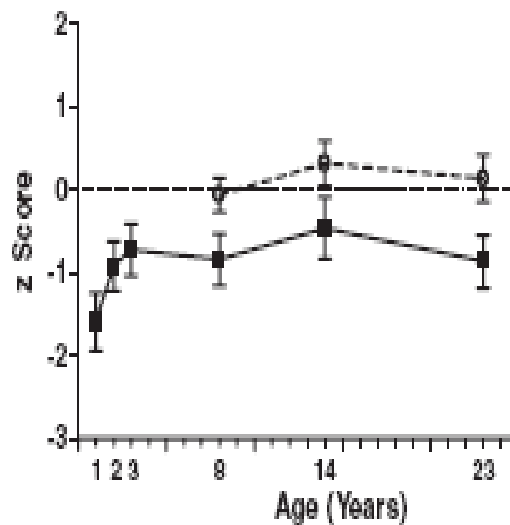
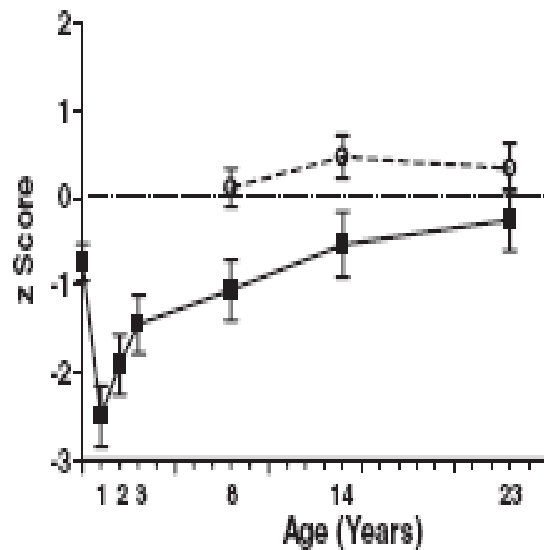
Strauss, J Pediatr 1997

# Crecimiento de EBPN

Saigal S

Ped Research 2006; 60. 751

## Males



Weight

Height

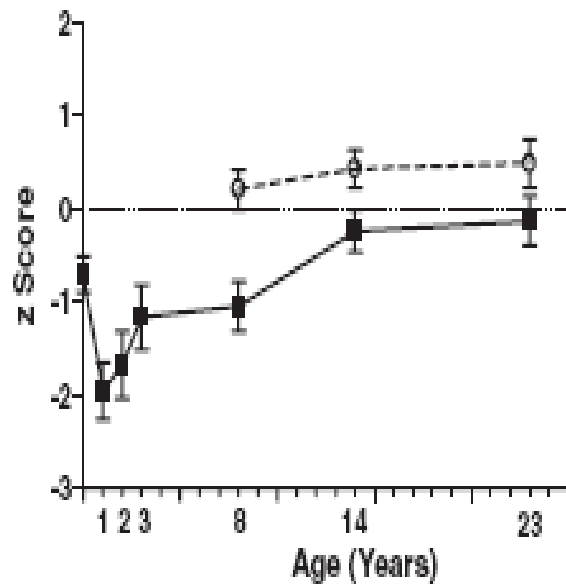
BMI

# Crecimiento de EBPN

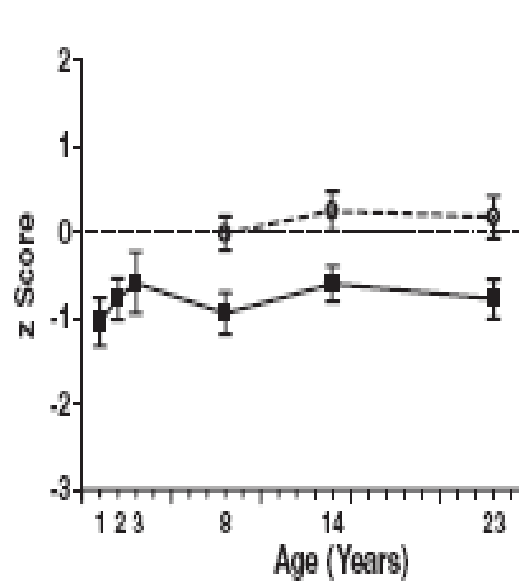
Saigal S

Ped Research 2006; 60. 751

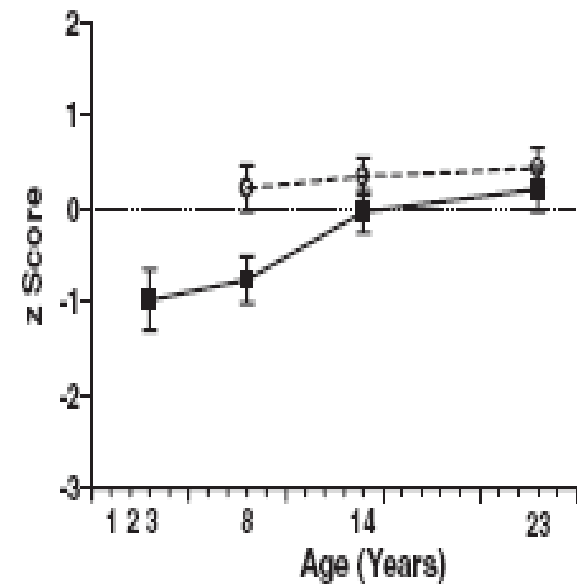
## Females



Weight



Height



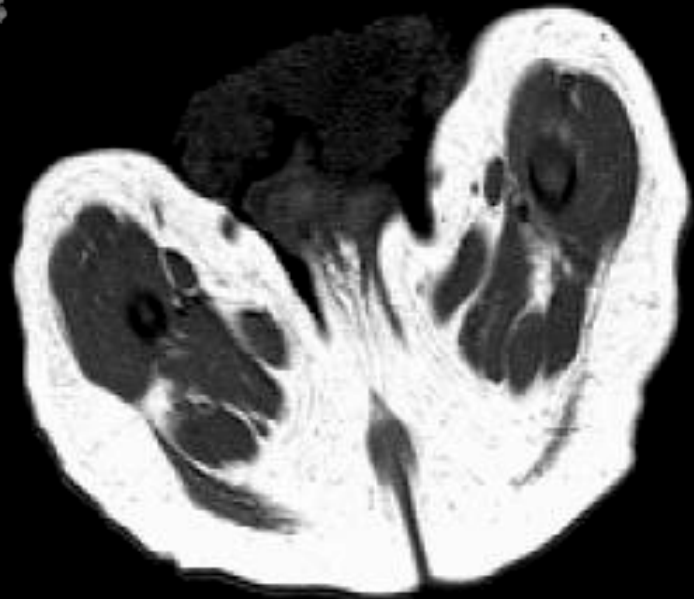
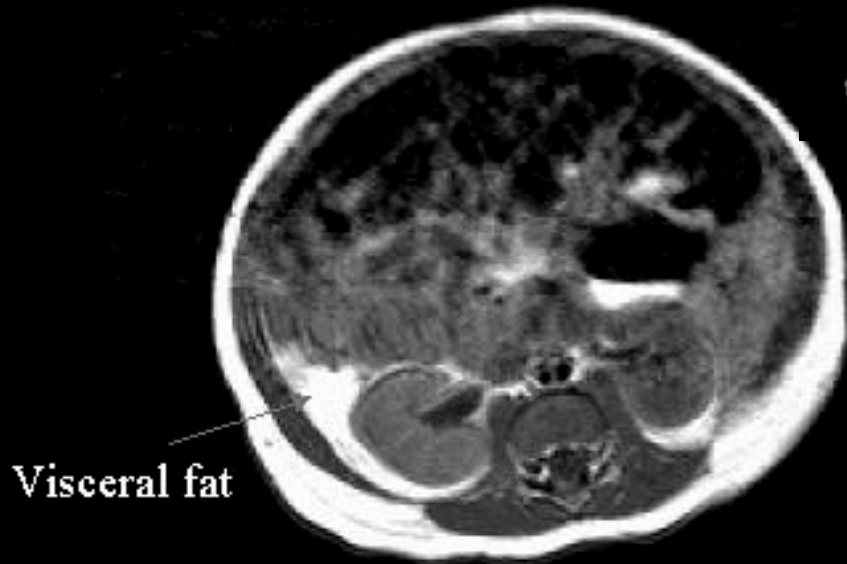
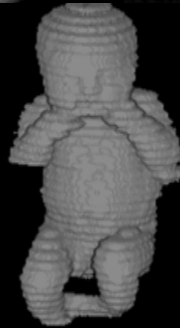
BMI

# Prematurez y reducción de la grasa corporal a los 8-12 años

Fewtrell. Am J Clin Nutr 2004;80:436

- 497 preterminos 91 controles
- "Normalizaron" composición corporal para talla
- Sin relación con dieta precoz
- Menos peso, IMC, sumatoria de pliegues en Pret
- Sin diferencia en masa libre de grasa
- Menor grasa total pero mayor grasa truncal en pretérmino

# Evaluacion Grasa Subcutanea y Visceral



# Alteración del tejido adiposo en el EBPN

Uthaya S

Ped Research 2005; 57:211

|                    | <u>Pretermino</u> | <u>Termino</u> | <u>p</u> |
|--------------------|-------------------|----------------|----------|
| N                  | 38                | 29             |          |
| Z peso             | -1,15             | -0,55          | 0,012    |
| Z talla            | -1,19             | 0,59           | <0,001   |
| Tej adiposo        | 0,557             | 0,661          | 0,017    |
| Tej adip subcut    | 0,49              | 0,61           | 0,004    |
| Tej adip visceral  | 0,026             | 0,021          | 0,012    |
| % tej adiposo visc | 4,62              | 3,11           | <0,001   |

A mayor enfermedad → mayor tejido adiposo visceral

# Alteración del tejido adiposo en el EBPN

Uthaya S

Ped Research 2005; 57:211

|                    | <u>Pretermino</u> | <u>Termino</u> | <u>p</u> |
|--------------------|-------------------|----------------|----------|
| N                  | 38                | 29             |          |
| Z peso             | -1,15             | -0,55          | 0,012    |
| Z talla            | -1,19             | 0,59           | <0,001   |
| Tej adiposo        | 0,557             | 0,661          | 0,017    |
| Tej adip subcut    | 0,49              | 0,61           | 0,004    |
| Tej adip visceral  | 0,026             | 0,021          | 0,012    |
| % tej adiposo visc | 4,62              | 3,11           | <0,001   |

A mayor enfermedad → mayor tejido adiposo visceral



## MBPN a los 19 años

Ganancia de peso pre y post natal, IMC, masa grasa y su distribución

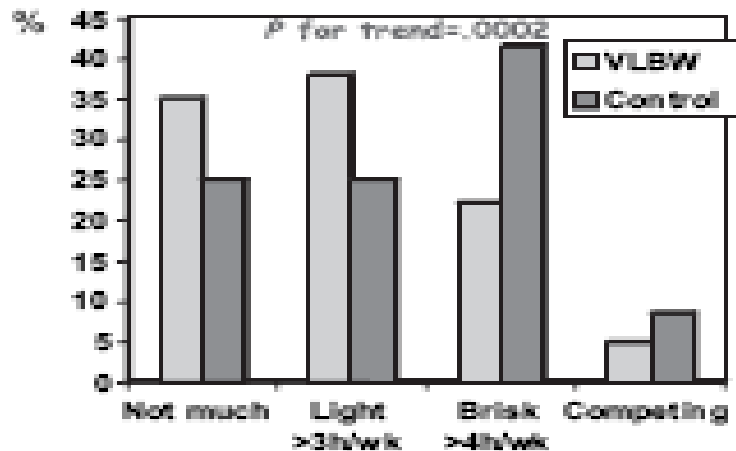
Euser Am J Clin Nutr 2005;81:480

- 1338 nacidos en 1983                      1012 < 32 semanas
- Sobreviven 669                      415 seguidos      402 estudiados
- Puntaje Z de peso, talla y IMC similar H y M
- Circunferencia caderas y cintura y suma de pliegues mayores en Mujeres
- A mayor PN, mayor ganancia a 3 meses EC y a 1 año: mayor peso, talla, IMC, masa libre de grasa a 19 á
- Mayor ganancia de peso postnatal (a 3 m EC): mayor obesidad visceral y masa grasa corporal

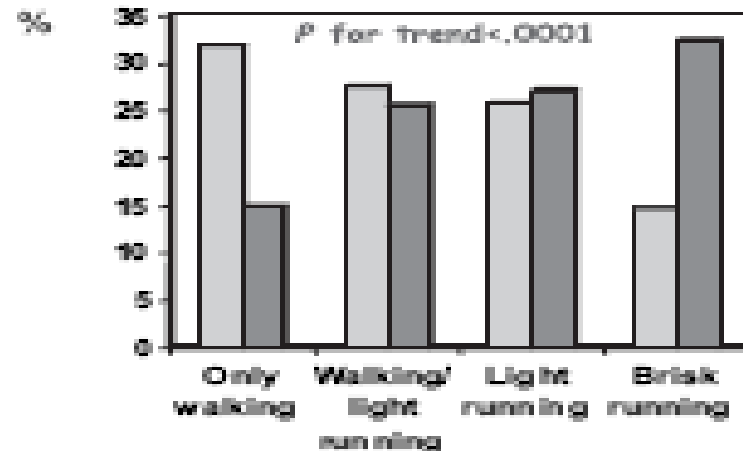
# Adultos nacidos menores 1500 g realizan menos ejercicio que pares de término

Kajantie J Pediatrics 2010;157:610

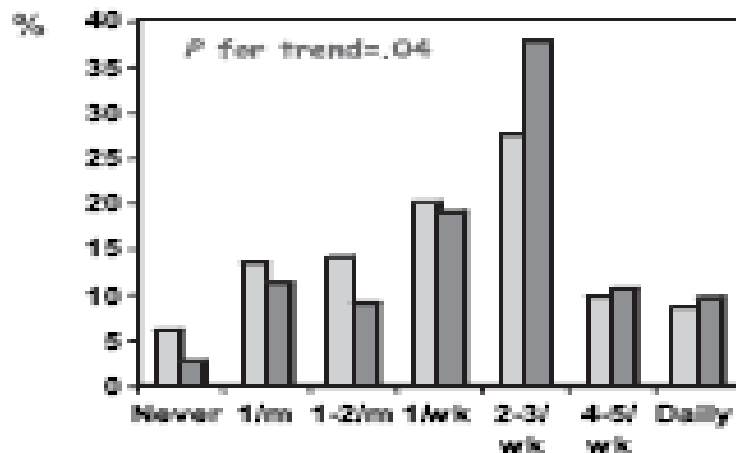
How much do you exercise and stress yourself physically during your leisure time?



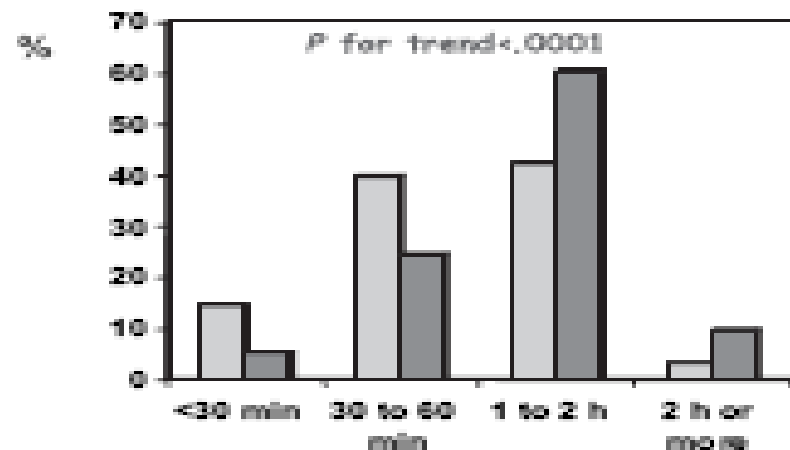
Is your typical leisure time exercise intensity comparable to...



How often do you engage yourself in sports or other forms of physical exercise?



During your leisure time, how long do you on average exercise at a time?



Adultos nacidos menores 1500 g realizan  
menos ejercicio que pares de término  
Kajantie J Pediatrics 2010;157:610

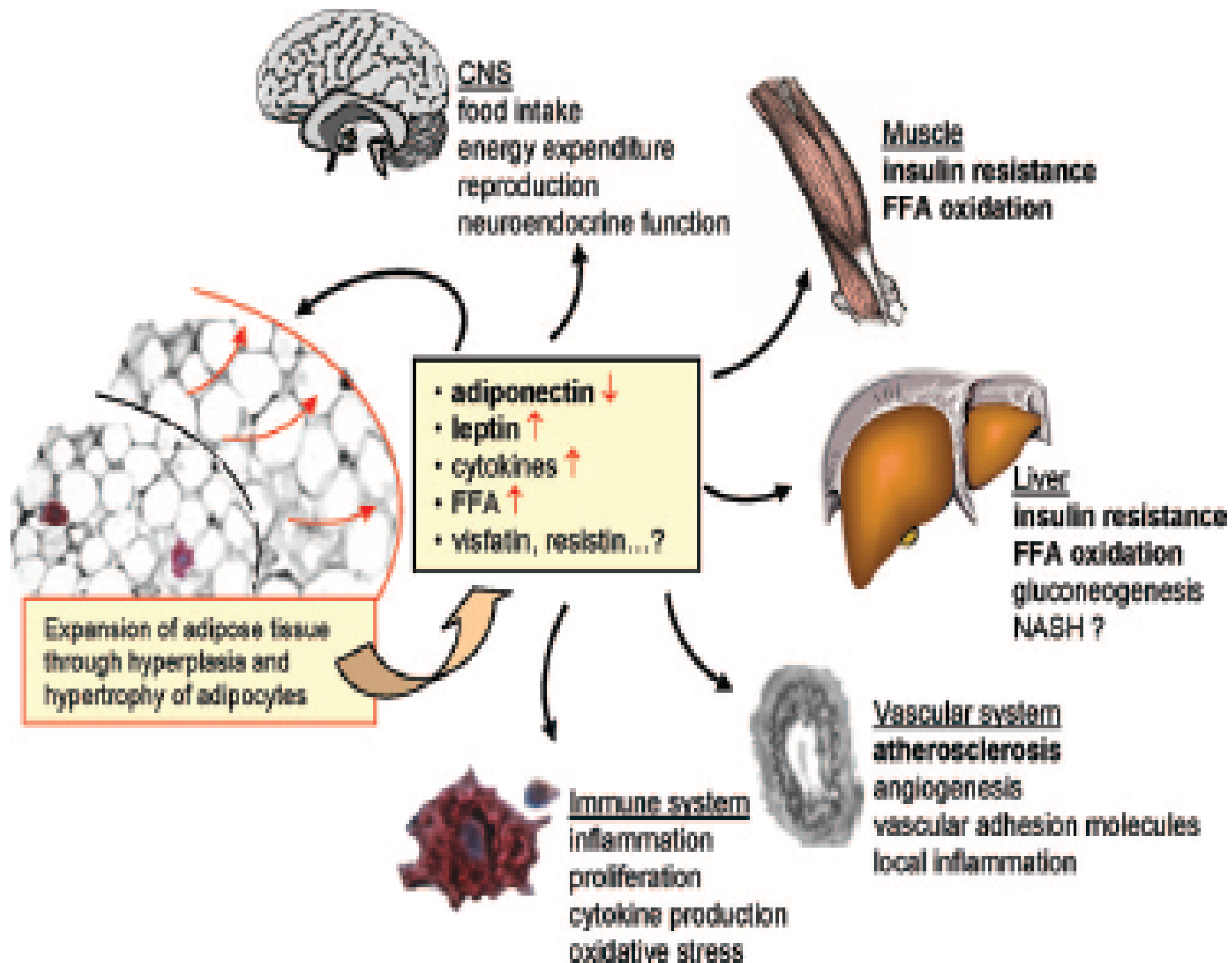
- Diferencias se mantienen al corregir o considerar:
  - Patología pulmonar (DBP, asma)
  - AEG o PEG
  - Madre con preclampsia
  - Embarazo múltiple

Adultos nacidos menores 1500 g realizan  
menos ejercicio que pares de término  
Kajantie J Pediatrics 2010;157:610

- Pueden influir:
  - Desarrollo motor mas lento
  - Menor coordinación motora
  - Autopercepción de menor habilidad física
  - Menor agudeza visual
  - Menor masa magra
  - Menor fuerza muscular
  - Menor capacidad de ejercicio
  - Personalidad evitadora de riesgo, mas tímidos , cautelosos
  - Familia sobreprotectora

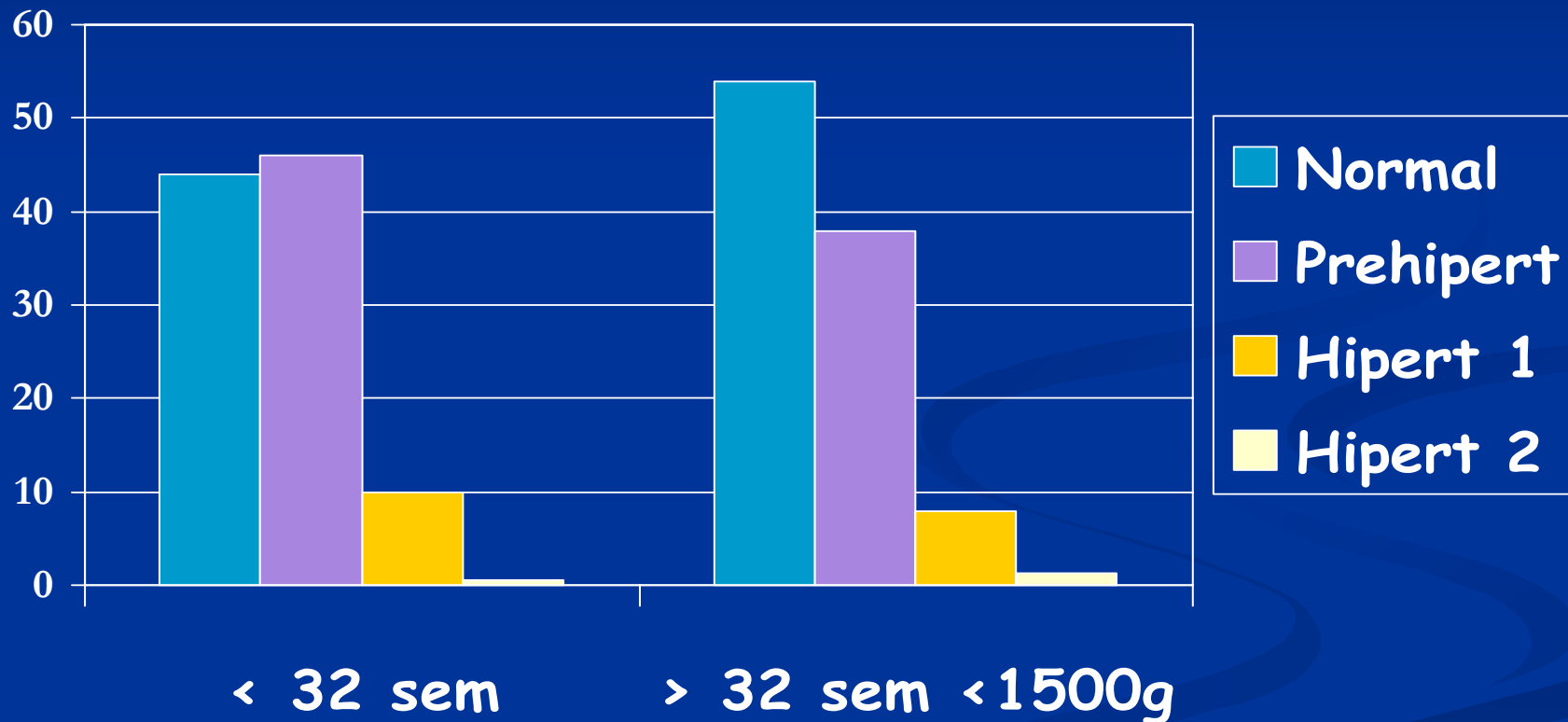
# Prematuro

- Tendencia a acumular tejido adiposo, especialmente visceral y a menor desarrollo y mantención de tejido muscular



# Presión arterial en prematuros a los 19 años (n 422)

Keijzer-Veen Pediatrics 2005;116:725



Sin relación con PN, EG, RCIU, renina plasmática  
Asociado con peso e IMC actual

# PA en MBPN a los 20 años (n 195)

Hack Pediatr Res 2005;58:677

|                                 | Hombres |         | Mujeres |         |
|---------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| .                               | MBPN    | Control | MBPN    | Control |
| n                               | 103     | 101     | 92      | 107     |
| Pr sistol                       | 118     | 117     | 110     | 107     |
| Pr diast                        | 74      | 73      | 73      | 72      |
| Peso                            | 69      | 80      | 65      | 68      |
| IMC                             | 22,9    | 25,5    | 24,7    | 25,4    |
| Diferencia corregida por tamaño |         |         |         |         |
| PA sistol                       | 3,2     |         | 3,8     |         |
| PA diast                        | 2,4     |         | 0,8     |         |

Sin relación entre PA 8 años y LM



# Prematuros a los 30 años y riesgo cardiovascular

Dalziel Int J Epidemiol 2007;36:907

- 311 preterminos 1900 g 34 sem      146 term
- Nacidos 1969-1974 N Zelandia
- Estudio de corticoides prenatalCorticoides
- > uso de tabaco y drogas ilicitas en term
- Mayor PA y mayor resistencia a la Insulina en Preterm
- Sin diferencia en colesterol, función hipotalamo-suprarrenal
- Sin relación a peso para edad gestacional

# Metabolismo de colesterol en pret 8-12 años, comparado con término

Mortaz, Acta Paediatr 2003;92:525

|  | Pret  | Term |   |
|--|-------|------|---|
| ■ Colesterol T (mmol)  | 4,59  | 4,55 |   |
| ■ LDL (mmol)   | 2,81  | 2,75 |   |
| ■ HDL (mmol)   | 1,38  | 1,31 |   |
| ■ Laboesterol (umol)   | 2,69  | 3,45 | * |
| ■ Camposterol (umol)   | 10,68 | 9,41 | * |
| ■ 7 $\alpha$ OH Colesterol (umol/L)                                | 0,17  | 0,48 | * |
| ■ Menor síntesis y menor catabolismo de colesterol en el prematuro |       |      |   |

# Nutrición precoz, sensibilidad a la insulina y crecimiento

Regan, Pediatrics 2006;118:1943

37 pretérminos < 32 semanas

4-10 años

Menor sensibilidad a insulina

Pret 13,8 vs RNT 30,6

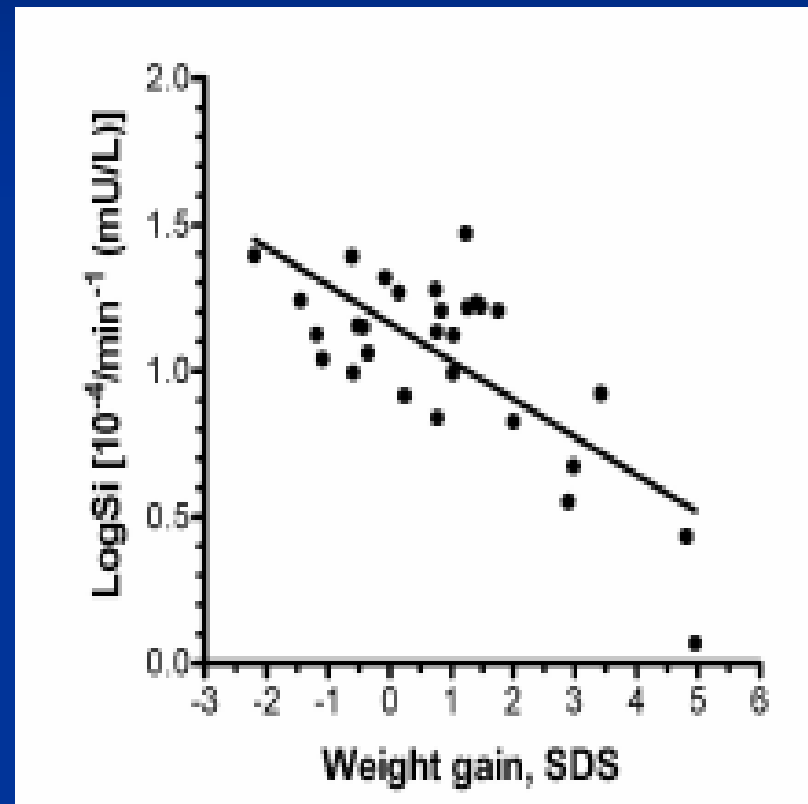
Mayor ganancia de peso

Menor sensibilidad Ins

Mayor ingesta de CH

Mayor ganancia de peso

( Mayor relación con IMC  
y estado puberal)



# Regulación de glucosa en adultos MBPN

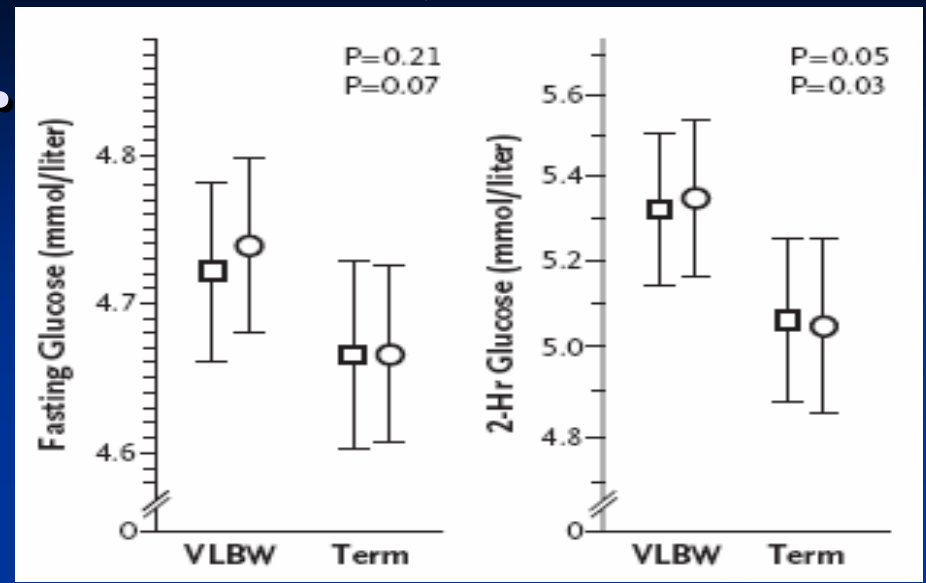
Hovi N Eng J Med 2007 ; 356:2053

| ■ Mujeres           | MBPN | Control |   |
|---------------------|------|---------|---|
| ■ Talla             | 162  | 167     | * |
| ■ Peso              | 57   | 63      | * |
| ■ IMC               | 21,9 | 22,4    |   |
| ■ C. abdominal      | 76,9 | 78,4    |   |
| ■ Masa magra        | 38,6 | 42,6    | * |
| ■ MM ajustada talla | 40   | 41,3    | * |
| ■ %tejido adiposo   | 29,4 | 29,9    |   |

# Metabolismo glucosa en adultos Preterminos MBPN y Termino

Hovi et al NEJM 2007;356: 2053

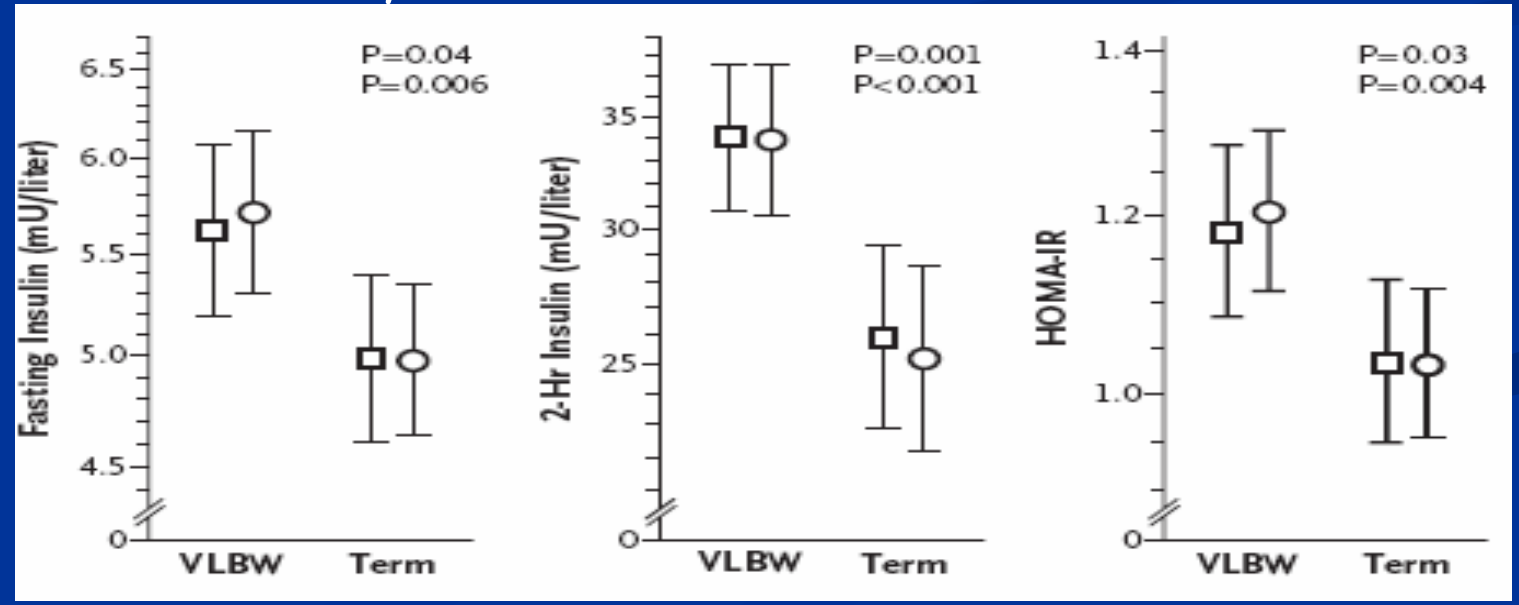
## Glicemia en ayuno a las 2 horas



## Insulina en ayuno

## a las 2 horas

## Indice HOMA



# Sensibilidad y secreción de Insulina a los 5 años en niños MBPN

Bazaes J Clin End Metab 2004;89:1267

| Modelo lineal RI- Homa             | F            | P            |
|------------------------------------|--------------|--------------|
| Modelo corregido                   | 4,12         | 0,003        |
| Intercepto                         | 1,09         | 0,302        |
| Sexo                               | 3,26         | 0,079        |
| <b>PN Z</b>                        | <b>4,39</b>  | <b>0,043</b> |
| EG                                 | 0,45         | 0,505        |
| Preclampsia                        | 0,01         | 0,916        |
| Dias de O2                         | 0,13         | 0,722        |
| <b>IMC actual</b>                  | <b>10,15</b> | <b>0,003</b> |
| Velocidad de crecimiento postnatal |              | 0,05         |

# Pretermino a los 19 años y resistencia de insulina

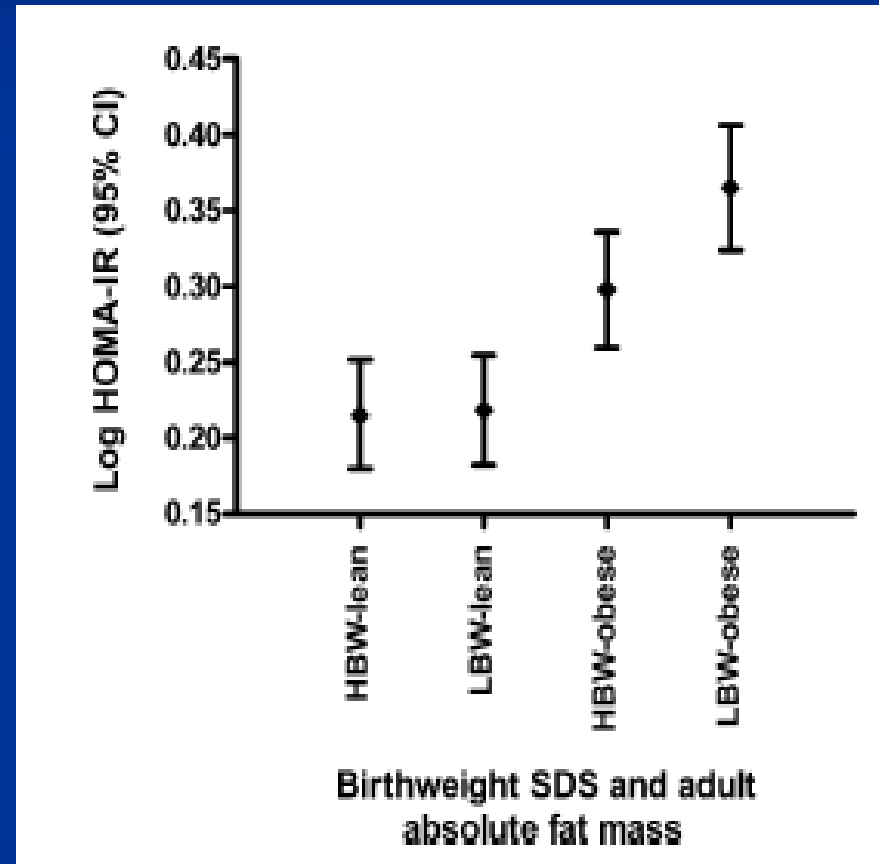
Finken Diabetología 2006; 49:478

< 32 sem y < 1500 g

637 346 estudiados

Prematuros con menor PN  
asociado con mayor  
adiposidad visceral

Resistencia a insulina sin  
relación con crecimiento  
fetal y limite con  
crecimiento postnatal





< 28 semanas

Más enfermos  
UCI

↑ Horm crecimiento

↓ IGF-1

Stress  
↑ cortisol

Resistencia Insulina

Aumento de grasa abdominal  
Alteración de leptina,  
adiponectina  
Mediadores proinflamatorios

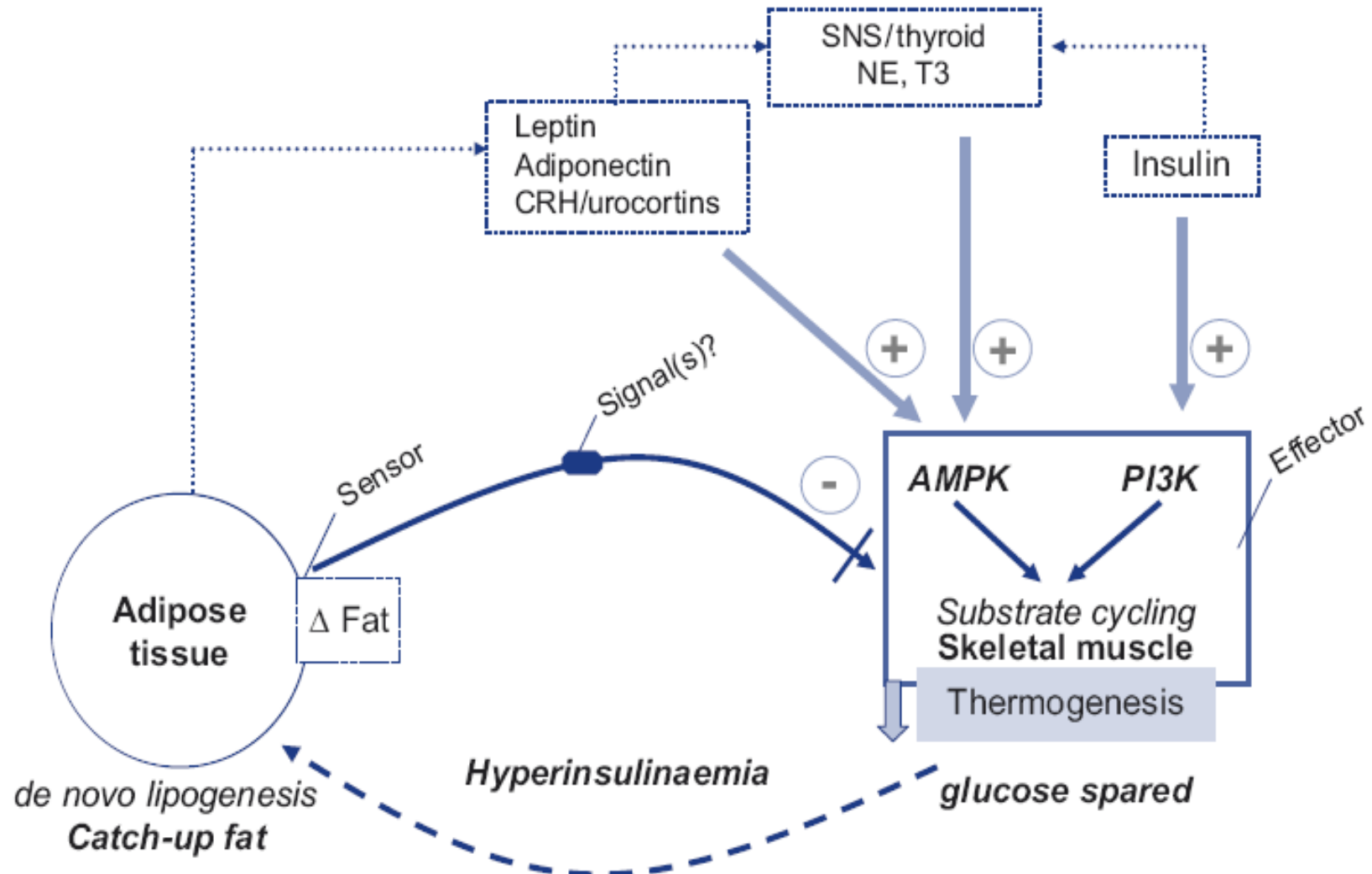
Mayor riesgo de  
Sind. metabólico

Hiperinsulinismo 2°



# Metabolismo energético ahorrativo en crecimiento recuperacional

Dulloo, Best Pract & Res Clin End Metabol 2008; 22:155



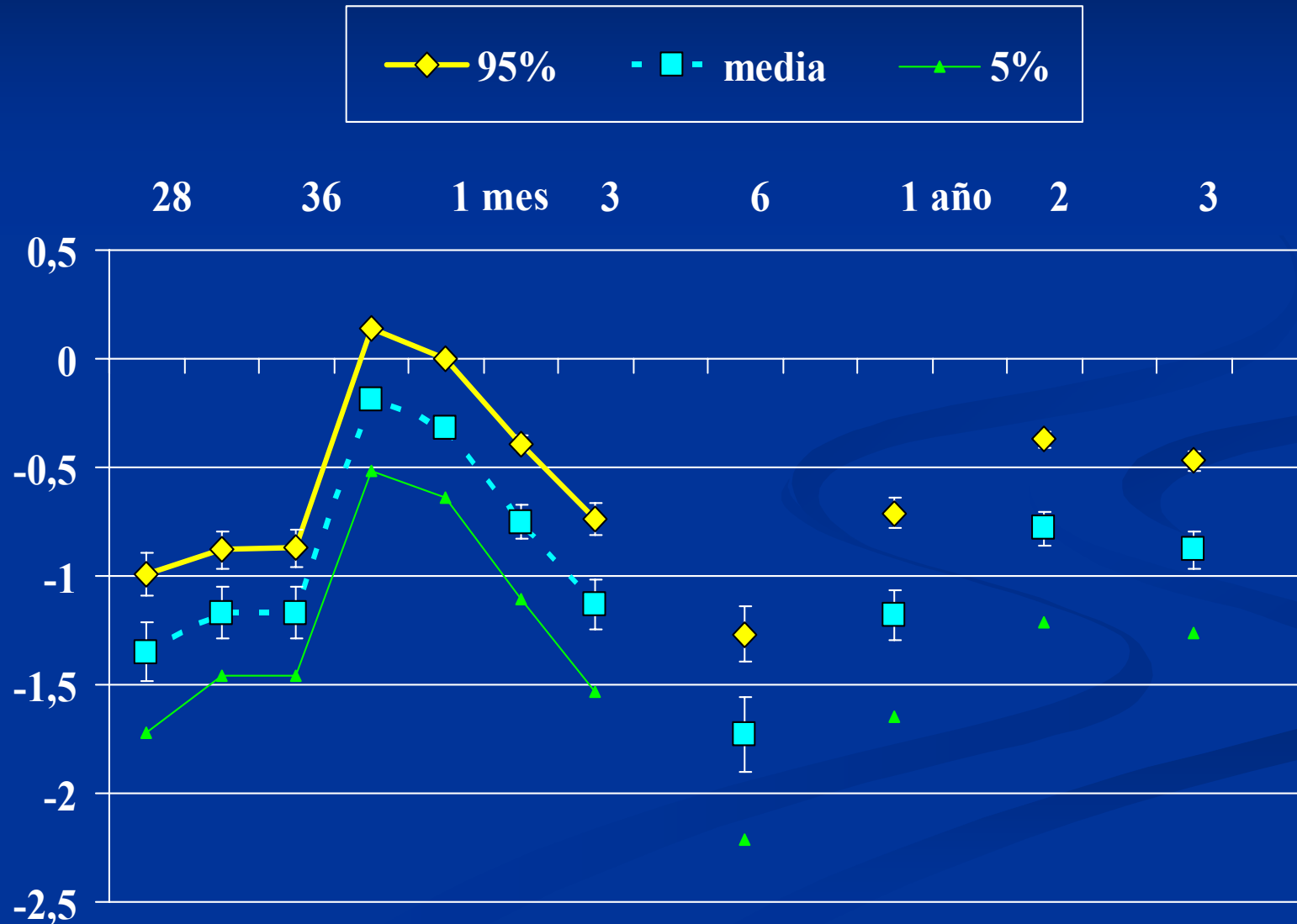
# Crecimiento recuperacional

- Resistencia a la insulina en tejido muscular
- Reducción de la termogénesis
- Aumento de la captación de glucosa por tejido adiposos
- Aumento de la lipogénesis
- Menor gasto energetico

# Puntaje Z Peso/Edad de < 29 semanas

Niklasson

Pediatr Res 2003,54:899



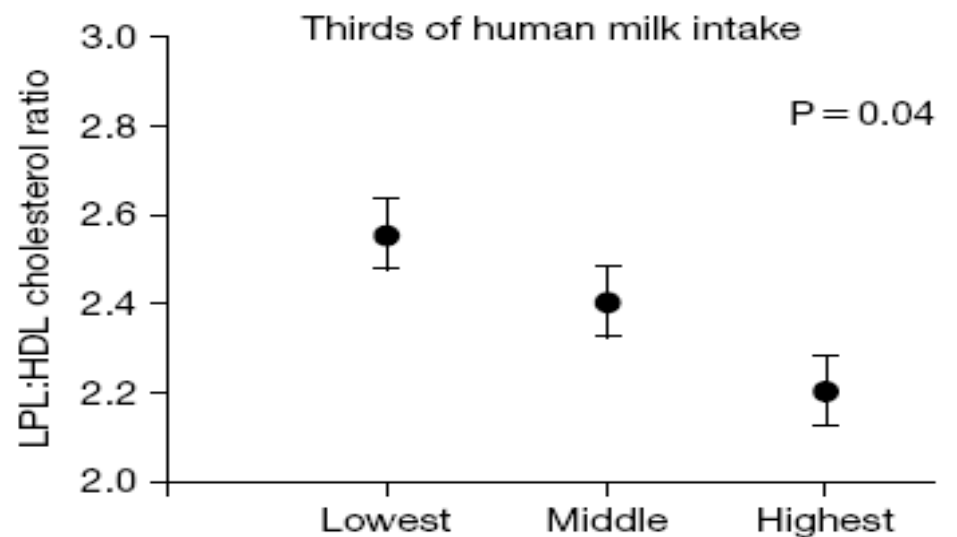
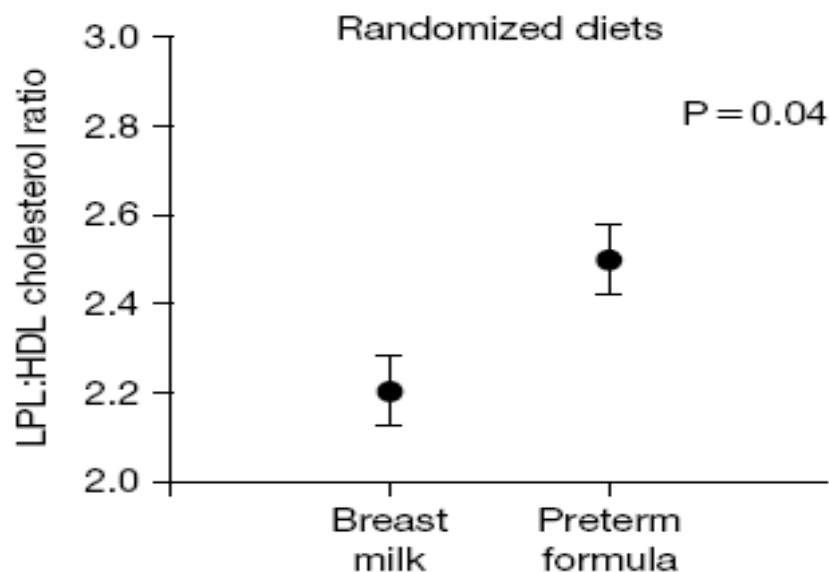
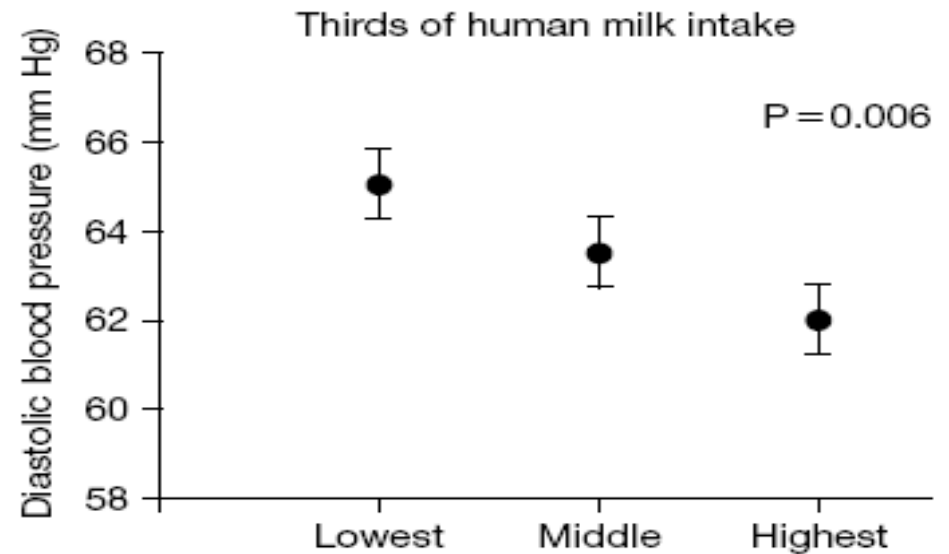
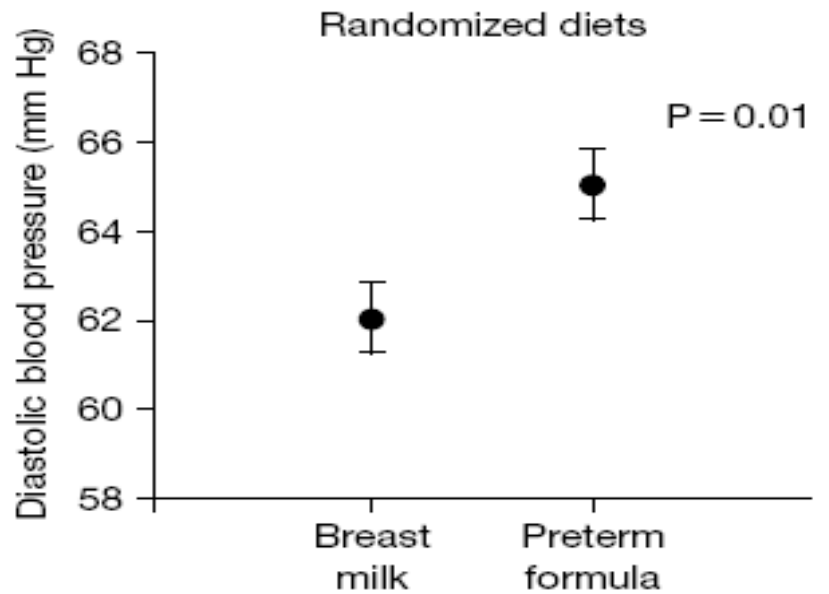
# Modelos animales

Cotrell Ozanne Physiology & behavior 2008;94: 17-28

- Ratas embarazadas con dieta hipoproteica: RCIU asimétrico, mayor compromiso de páncreas y riñones
  - Reducción de la masa de células beta
  - Disminución de producción de insulina
  - Resistencia periférica a la insulina
- Obesidad postnatal por reducción de la camada
  - Menor longevidad
- Ratas embarazadas con dieta hipocalórica
  - Cría hiperfágica, hiperinsulinémica
  - Desarrolla obesidad e hipertensión
  - Reducción de la actividad física
- Ratas embarazadas con dieta hipercalóricas grasas
  - Crias adultas hiperglicémicas e hiperinsulinémicas
  - Reducción de secreción de insulina por glucosa
  - Obesidad
  - Hipertensión
  - Alteración de la función cardiovascular

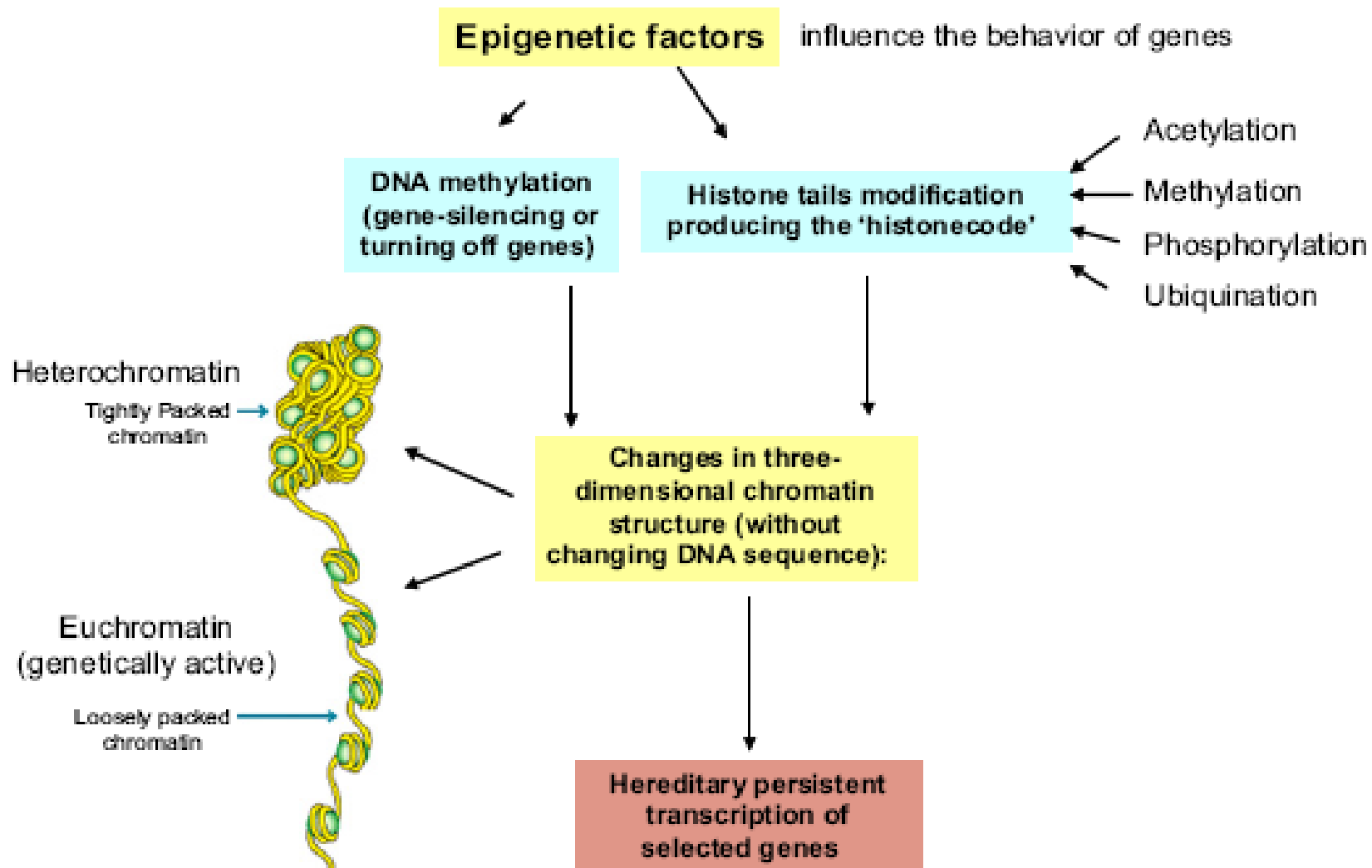
# Intervenciones Clínicas con análisis post hoc

# Singhal Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Prog vol 57: 15, 2006



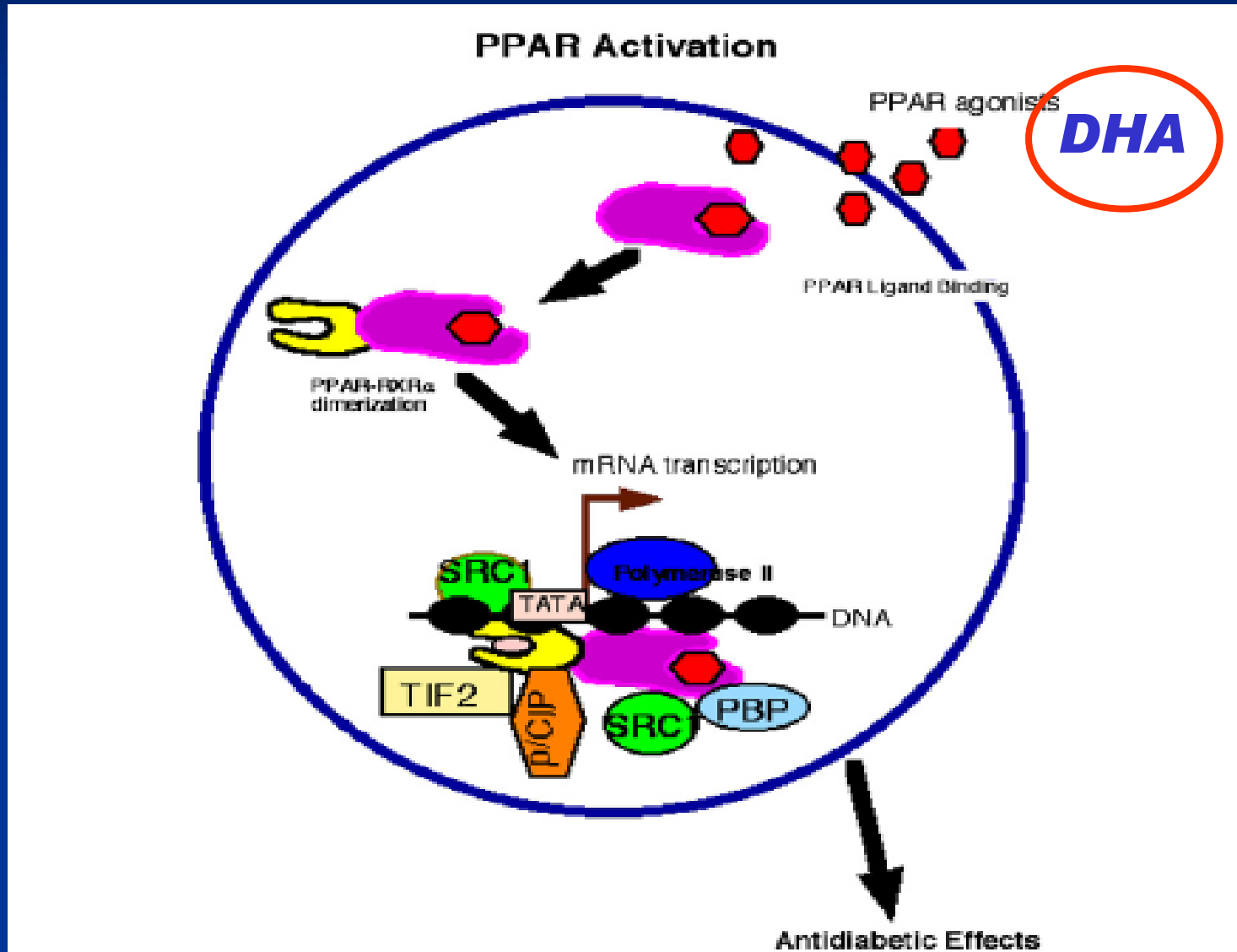
# Nutrición postnatal y programación de salud en adulto

Neu J Sem Fetal Neo Med 2007;12:78



# Inducción de transcripción génica por DHA de la dieta

Guri, Clinical Nutrition 2006;25:871

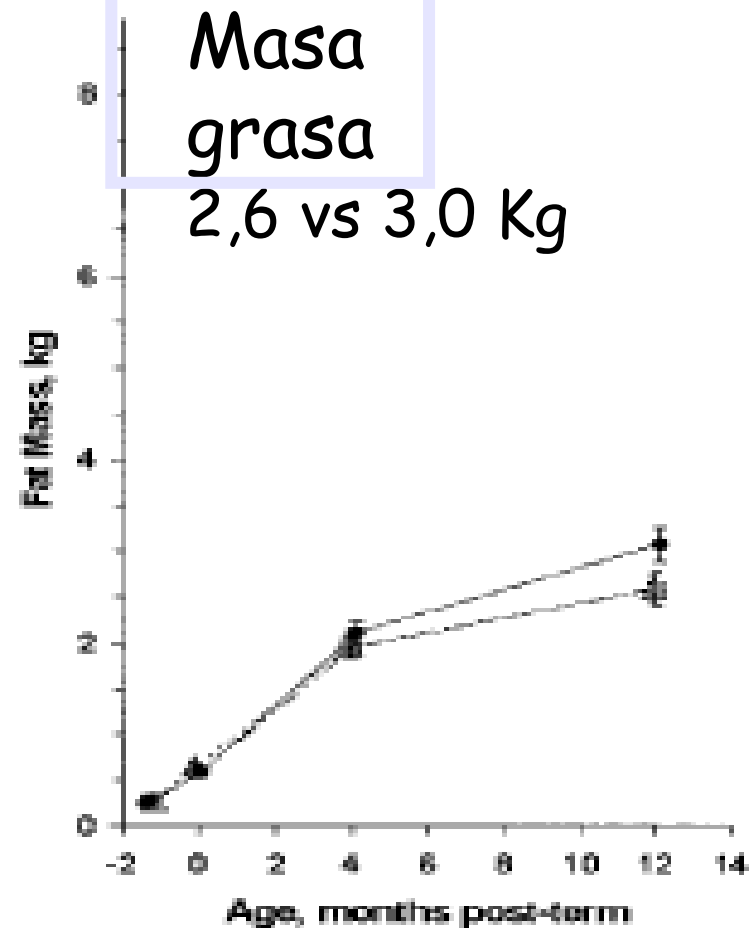
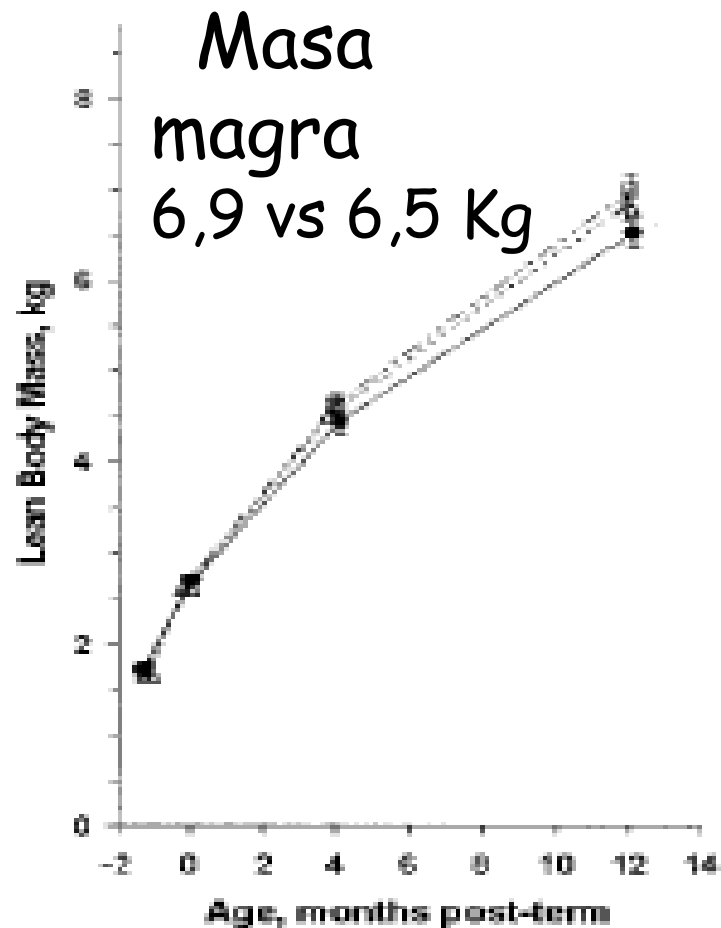




# Composición corporal en prematuros alimentados con formulas con o sin AA y DHA

Groh-Wargo

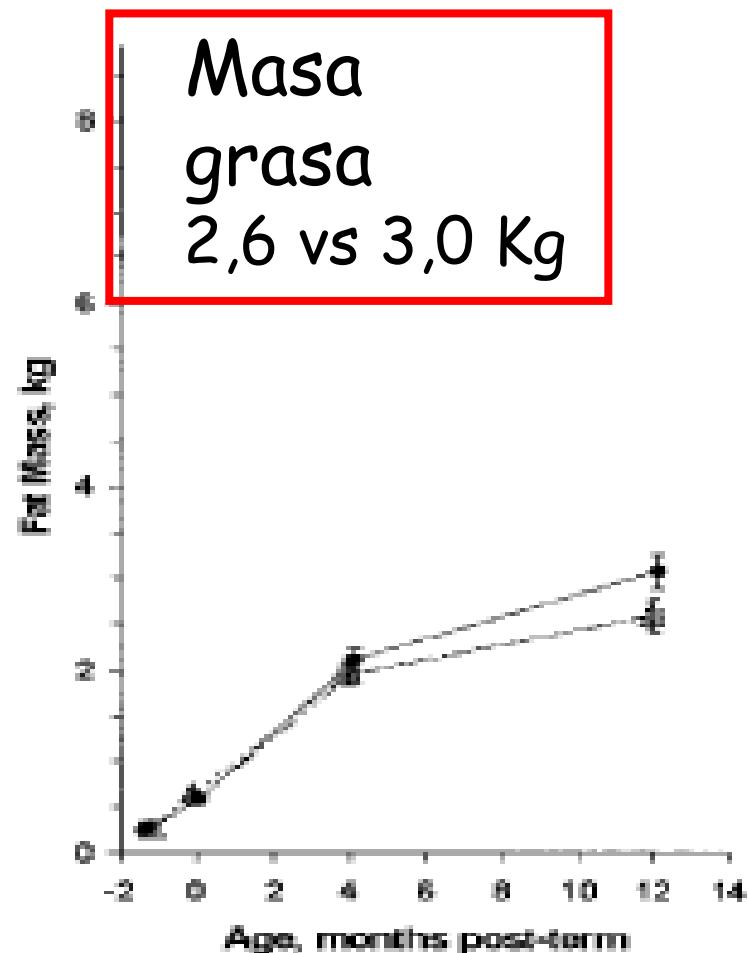
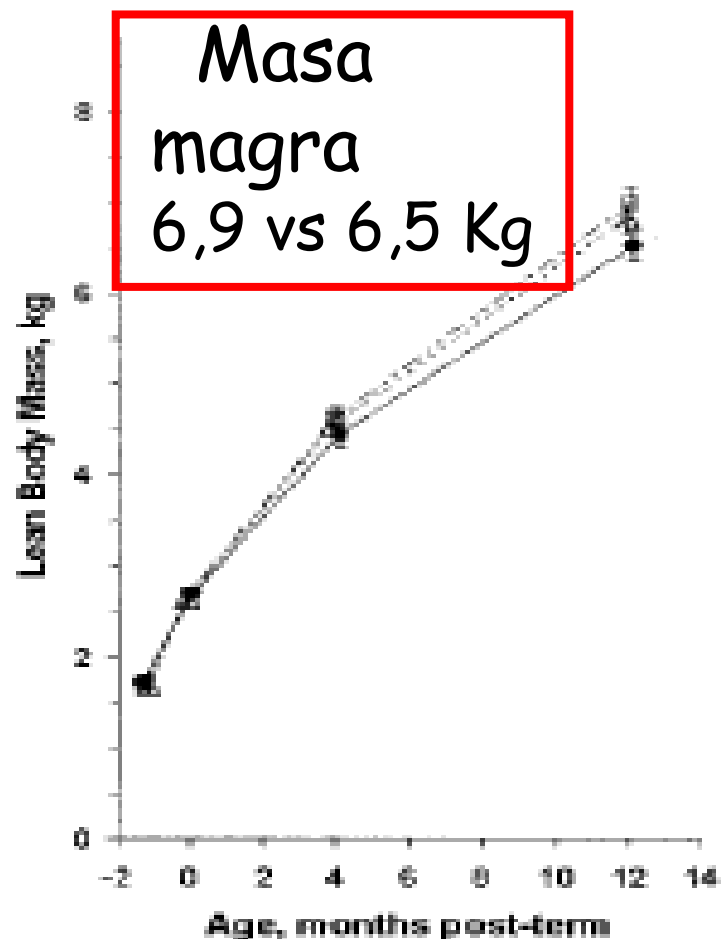
Ped Research 2005;57:712



# Composición corporal en prematuros alimentados con formulas con o sin AA y DHA

Groh-Wargo

Ped Research 2005;57:712



# AGPICL en formulas infantiles y PA a los 6 años

Forsyth BMJ 2003;326:953

|             | <u>Con</u> | <u>Sin</u> | <u><math>\Delta</math></u> | <u>p</u> |
|-------------|------------|------------|----------------------------|----------|
| N           | 65         | 71         |                            |          |
| Presión art |            |            |                            |          |
| Media       | 75         | 78         | 3                          | 0.02     |
| Sistólica   | 92         | 95         | 2,3                        | 0,132    |
| Diastólica  | 57         | 61         | 3,6                        | 0,018    |

# Adiponectina en prematuros con AGPICL

Shahanidou Ped Res 2008;63:428

|                | <u>AGPICL</u> | <u>Control</u> |
|----------------|---------------|----------------|
| Adiponectina   | 55,2          | 36,7 *         |
| Trigliceridos  | 110           | 134            |
| Colesterol     | 101,5         | 95,9           |
| Colesterol HDL | 42,5          | 36 *           |
| Colesterol LDL | 36,8          | 33,1           |

\* P < 0,01

# Leptina

( ↓ )



Angiogenesis ↑  
Termogenesis ↑  
Actividad SNS ↑  
Reproducción ↓

Sensibilidad insulina

Ingesta

Peso

Dislipidemia

Gasto energético

Proliferación celular

Inflamación vascular

Moléculas adhesión endotelial

# Adiponectina



Antiaterogenico

# Optimo crecimiento y menor masa grasa en prematuros con fórmula hiperproteica postalta

Amesz JPGN;50:200-207

TABLE 1. Composition of the trial formulas

|                                     | PTF      | PDF      | TF       |
|-------------------------------------|----------|----------|----------|
| Energy, kcal                        | 80       | 67       | 67       |
| Protein, g                          | 2.20     | 1.70     | 1.47     |
| Protein/energy ratio,<br>g/100 kcal | 2.75/100 | 2.54/100 | 2.19/100 |
| Carbohydrates, g                    | 8.2      | 7.0      | 7.2      |
| Fat, g                              | 4.3      | 3.5      | 3.5      |
| DHA, mg                             | 20.0     | 14.0     | 6.7      |
| AA, mg                              | 20.0     | 14.0     | 6.7      |
| Calcium, mg                         | 100      | 65       | 50       |
| Phosphorus, mg                      | 55       | 38       | 30       |
| Vitamin D, $\mu$ g                  | 2.4      | 1.4      | 1.2      |

# Optimo crecimiento y menor masa grasa en prematuros con fórmula hiperproteica postalta

Amesz JPGN;50:200-207

TABLE 1. Composition of the trial formulas

|                                     | PTF      | PDF      | TF       |
|-------------------------------------|----------|----------|----------|
| Energy, kcal                        | 80       | 67       | 67       |
| Protein, g                          | 2.20     | 1.70     | 1.47     |
| Protein/energy ratio,<br>g/100 kcal | 2.75/100 | 2.54/100 | 2.19/100 |
| Carbohydrates, g                    | 8.2      | 7.0      | 7.2      |
| Fat, g                              | 4.3      | 3.5      | 3.5      |
| DHA, mg                             | 20.0     | 14.0     | 6.7      |
| AA, mg                              | 20.0     | 14.0     | 6.7      |
| Calcium, mg                         | 100      | 65       | 50       |
| Phosphorus, mg                      | 55       | 38       | 30       |
| Vitamin D, $\mu$ g                  | 2.4      | 1.4      | 1.2      |

# Optimo crecimiento y menor masa grasa en prematuros con fórmula hiperproteica postalta

## Amesz JPGN;50:200-207

LM Masa magra

FM masa grasa

TABLE 4. Body composition and body composition corrected for body size in the complete group

|   | PDF              | TF               | HM               |
|---|------------------|------------------|------------------|
|   | 43               | 34               | 6                |
| 0 mo CA LM                                    | 3.04 ± 0.43      | 3.07 ± 0.41      | 2.95 ± 0.55      |
| 6 mo CA LM                                    | 5.78 ± 0.62      | 5.64 ± 0.62      | 4.91 ± 0.75      |
| 0 mo CA FM                                    | 0.24 (0.12–0.45) | 0.30 (0.18–0.46) | 0.44 (0.26–0.68) |
| 6 mo CA FM                                    | 1.85 (1.32–2.28) | 2.01 (1.63–2.42) | 2.40 (1.36–3.61) |
| Gain LM, g kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> | 2.00 ± 0.39      | 1.81 ± 0.31      | 1.49 ± 0.52      |
| Gain FM, g kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> | 1.08 (0.84–1.34) | 1.14 (1.02–1.53) | 1.41 (1.10–1.83) |
| 0 mo CA % FM                                  | 6.8 (4.5–11.9)   | 8.3 (5.5–12.4)   | 12.7 (8.6–15.9)  |
| 6 mo CA % FM                                  | 23.6 ± 7.1       | 26.8 ± 6.2       | 32.1 ± 9.1       |
| LMI 0 mo, kg/L <sup>2</sup>                   | 12.8 ± 1.0       | 12.9 ± 1.1       | 12.6 ± 0.7       |
| LMI 6 mo, kg/L <sup>2</sup>                   | 13.0 ± 1.1       | 12.6 ± 1.1       | 11.5 ± 1.1       |
| FMI 0 mo, kg/L <sup>2</sup>                   | 0.93 (0.59–1.74) | 1.24 (0.71–1.85) | 1.93 (1.19–2.48) |
| FMI 6 mo, kg/L <sup>2</sup>                   | 4.00 (3.09–5.07) | 4.65 (3.94–5.29) | 5.69 (3.57–7.46) |



# Optimo crecimiento y menor masa grasa en prematuros con fórmula hiperproteica postalta

## Amesz JPGN;50:200-207

LM Masa magra

FM masa grasa

TABLE 4. Body composition and body composition corrected for body size in the complete group

|   | PDF              | TF               | HM               |
|---|------------------|------------------|------------------|
|   | 43               | 34               | 6                |
| 0 mo CA LM                                    | 3.04 ± 0.43      | 3.07 ± 0.41      | 2.95 ± 0.55      |
| 6 mo CA LM                                    | 5.78 ± 0.62      | 5.64 ± 0.62      | 4.91 ± 0.75      |
| 0 mo CA FM                                    | 0.24 (0.12–0.45) | 0.30 (0.18–0.46) | 0.44 (0.26–0.68) |
| 6 mo CA FM                                    | 1.85 (1.32–2.28) | 2.01 (1.63–2.42) | 2.40 (1.36–3.61) |
| Gain LM, g kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> | 2.00 ± 0.39      | 1.81 ± 0.31      | 1.49 ± 0.52      |
| Gain FM, g kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> | 1.08 (0.84–1.34) | 1.14 (1.02–1.53) | 1.41 (1.10–1.83) |
| 0 mo CA % FM                                  | 6.8 (4.5–11.9)   | 8.3 (5.5–12.4)   | 12.7 (8.6–15.9)  |
| 6 mo CA % FM                                  | 23.6 ± 7.1       | 26.8 ± 6.2       | 32.1 ± 9.1       |
| LMI 0 mo, kg/L <sup>2</sup>                   | 12.8 ± 1.0       | 12.9 ± 1.1       | 12.6 ± 0.7       |
| LMI 6 mo, kg/L <sup>2</sup>                   | 13.0 ± 1.1       | 12.6 ± 1.1       | 11.5 ± 1.1       |
| FMI 0 mo, kg/L <sup>2</sup>                   | 0.93 (0.59–1.74) | 1.24 (0.71–1.85) | 1.93 (1.19–2.48) |
| FMI 6 mo, kg/L <sup>2</sup>                   | 4.00 (3.09–5.07) | 4.65 (3.94–5.29) | 5.69 (3.57–7.46) |

RNT con RCIU

Prematuro Extremo

Deprivación  
Nutricional

↑ TNF $\alpha$

subnutrición

exceso corticoides  
iatrogénico

↓ IGF-I con ↑ GH  
cortisol

↓ IGF-I con ↑ GH

Resistencia a la insulina

sobrealimentación

Hiperinsulinismo

Dieta alta en índice  
glicémico

B 3 adrenoreceptor down regulación

↑ Adiposidad intraabdominal ↑ adiposidad

# El riesgo de una programación metabólica desfavorable en el RNMBP:

## ■ Es mayor

- A menor PN para edad gestacional (RCIU)
- A mayor velocidad de crecimiento precoz
- A mayor morbilidad neonatal
- A mayor aporte energético ?
- A mayor aporte de Carbohidratos ?
- A mayor acumulación de tejido adiposo visc.
- A menor uso de leche materna
- Con fórmulas sin DHA-AA

# ¿ Que hacer en nutrición del bajo peso en perspectivas de minimizar riesgo de síndrome metabólico ?

- Revisar nuestros objetivos de crecimiento
  - Considerar composición corporal
- Lactancia materna
- Mayor aporte proteínas (?)
- Cuidar calorías grasas y carbohidratos refinados
  - Lactante regula ingesta por concentración energética
- Cuidar composición de grasas
  - omega 3 DHA (aceite canola, productos marinos)

*Gracias*

