

Repercusión de la nutrición temprana de los recién nacidos prematuros sobre la sensibilidad a la insulina y el crecimiento a la edad escolar

Fiona M. Regan, MBBS^a, Wayne S. Cutfield, FRACP^b, Craig Jefferies, FRACP^b, Elizabeth Robinson, MSc^c, y Paul L. Hofman, FRACP^b

OBJETIVO: Los niños nacidos prematuramente tienen menor sensibilidad a la insulina (S_I). La etiología de tal resistencia a la insulina es desconocida. El propósito de este estudio fue evaluar la nutrición neonatal y su influencia sobre la S_I y el crecimiento posnatal de los niños nacidos con ≤ 32 semanas de gestación.

PACIENTES Y MÉTODOS: Fueron incluidos 56 niños prepuberales sanos, de desarrollo normal, de 4-10 años de edad. Treinta y siete habían nacido con ≤ 32 semanas de gestación y 19 fueron controles a término con un peso al nacimiento $> 10^{\circ}$ percentil. La sensibilidad a la insulina ($10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U/ml}$) se calculó a partir de una prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa con toma de muestras cada 90 minutos. Los datos perinatales, nutricionales y del crecimiento de la cohorte de prematuros se tomaron retrospectivamente de los registros neonatales y de la primera infancia.

RESULTADOS: Los niños nacidos prematuramente mostraron menor S_I en comparación con los nacidos a término (13,8 frente a 30,6, $p = 0,003$). La nutrición neonatal no se correlacionó con la S_I , aunque todos los neonatos tuvieron una ingestión inadecuada de proteínas durante el primer mes, seguida luego de una ingestión excesiva de grasa. Los niños prematuros con mayor ganancia ponderal mostraron menor S_I ($r^2 = 0,53$, $p < 0,0001$). La mayor ingestión de hidratos de carbono durante el primer mes de vida se asoció con una mayor ganancia ponderal desde el nacimiento ($p < 0,05$). No se encontró relación entre la ganancia ponderal y la ingestión tanto de proteínas como de lípidos.

CONCLUSIONES: Los niños nacidos prematuramente son resistentes a la insulina y tienen una nutrición neonatal subóptima. La mayor ganancia ponderal infantil magnifica esta disminución de S_I y parece estar relacionada con la nutrición temprana. Suponemos que una dieta neonatal rica en hidratos de carbono puede desembocar en una mayor ganancia ponderal y una mayor reducción de la S_I en este grupo.

El consenso general actual es que muchas enfermedades del adulto, como la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión, están determinadas, parcialmente, por los acontecimientos tempranos de la vida. Hace 20 años, las observaciones epidemiológicas iniciales de Barker et al relacionaron el bajo peso al nacimiento con un mayor riesgo de enfermedades metabólicas del adulto¹⁻⁷. Esta asociación fue confirmada posteriormente en otros estudios epidemiológicos de todo el mundo⁸⁻¹². En las primeras fases de la patogenia de estas enfermedades del adulto se observa la resistencia a la insulina, y en los neonatos y los niños de bajo peso al nacimiento se ha informado de una disminución aislada de la sensibilidad a la insulina^{13,14}. Así, una explicación de la asociación entre los recién nacidos de bajo peso al nacimiento y la posterior enfermedad metabólica en los adultos es la alteración temprana de la sensibilidad a la insulina, que empeora con la obesidad creciente, el estilo de vida sedentario y la exposición a esteroides sexuales y se manifiesta en la edad adulta mediante una resistencia a la insulina clínicamente relevante.

La mayoría de los estudios publicados hasta ahora se ha centrado en sujetos a término pequeños para la edad gestacional (PEG), grupo que suele haber padecido una restricción intrauterina, por lo general como consecuencia de una insuficiencia placentaria. Sin embargo, los niños prematuros (definidos por una edad gestacional inferior a 37 semanas) también nacen con bajo peso y abarcan el 11,6% de los nacimientos en Estados Unidos¹⁵. Este grupo, especialmente los nacidos muy prematuros (≤ 32 semanas de gestación), está expuesto a una restricción nutricional extrauterina, pero tiene un desarrollo similar a los niños PEG a término. Hace poco observamos que este grupo de niños prematuros también muestra una disminución aislada de la sensibilidad

^aDepartment of Paediatrics, University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Reino Unido. ^bLiggins Institute y ^cEpidemiology and Biostatistics Section, School of Population, University of Auckland, Auckland, Nueva Zelanda.

Correspondencia: Paul L. Hofman, FRACP, Liggins Institute, University of Auckland, Private Bag 92019, Auckland, Nueva Zelanda.

Correo electrónico: p.hofman@auckland.ac.nz

Financiación: esta investigación fue financiada por una beca del Health Research Committee, Nueva Zelanda, y una beca sin condiciones de Novo Nordisk.

a la insulina, de magnitud similar a la de los niños PEG a término¹⁶.

Si un episodio perinatal adverso induce un reajuste permanente de la sensibilidad a la insulina, la identificación del (los) factor(es) etiológico(s) permitiría modificar las prácticas neonatales, obstétricas, o ambas, para disminuir el riesgo de secuelas metabólicas a largo plazo. Con anterioridad publicamos que una serie de factores perinatales, como la edad gestacional, el peso al nacimiento, la enfermedad neonatal crónica, la exposición a glucocorticoides exógenos y la preeclampsia materna, no se asocia con la sensibilidad a la insulina¹⁶. Este estudio incorpora los datos del metabolismo de la glucosa en un subgrupo de estos niños y evalúa el impacto de la nutrición neonatal y del crecimiento posnatal sobre los parámetros metabólicos de la glucosa y el crecimiento posterior

MÉTODOS

Sujetos

Todos los prematuros estudiados fueron niños sanos, de desarrollo normal, de 4 a 10 años de edad, que habían nacido con ≤ 32 semanas de gestación. Los sujetos eran prepuberales, definiendo la pubertad como un volumen testicular > 3 ml en los niños y un desarrollo mamario correspondiente al estadio 2 de Tanner en las niñas. Se excluyó a quienes mostraron adrenarquía (vello pubiano estadio 2 o valor de dehidroepiandrosterona sulfato fuera de los límites normales de la infancia). La edad gestacional de todos los sujetos había sido determinada por una ecografía temprana (< 14 semanas de gestación). Los sujetos fueron reclutados de la lista de ingresos archivada en las unidades de cuidados intensivos neonatales de los hospitales National Women and Middlemore de Auckland. Los criterios de exclusión fueron: parto múltiple, enfermedad crónica, síndromes definidos, medicación actual que influyera sobre la S_I , familiar de primer grado con diabetes mellitus o presencia de anticuerpos prediabetes mellitus tipo 1 (IA2, ácido glutámico descarboxilasa). Se estableció comunicación con las familias de 103 niños elegibles, nacidos prematuramente, y los padres de 50 niños accedieron a incluir a su hijo. Se dispuso de los registros neonatales completos de 37 de ellos, que constituyeron nuestra cohorte de prematuros.

Para comparación, hemos incluido los datos, publicados con anterioridad, de la sensibilidad a la insulina de un grupo de 19 niños sanos de control¹⁶. Todos ellos habían nacido a término con un peso superior al 10º percentil¹⁷. Estos niños cumplieron los mismos criterios que la cohorte de prematuros y también tenían de 4 a 10 años de edad. Fueron tanto niños de talla normal, reclutados en la comunidad, como niños normales con talla baja no patológica, reclutados en la consulta de crecimiento.

El Auckland Ethics Committee aprobó el estudio y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los sujetos y sus padres.

Protocolo de estudio

Los datos del metabolismo de la glucosa se obtuvieron mediante una prueba intravenosa modificada de tolerancia a la glucosa con tolbutamida (IVGTT) y el modelo mínimo de Bergman, previamente descritos¹⁸. Se obtuvo las mediciones de la sensibilidad a la insulina (S_I) y de la respuesta insulínica aguda (AIR; liberación de insulina durante los primeros 10 minutos de IVGTT). Se midió la talla de todos los sujetos con un estadiómetro de Harpenden y se determinó su peso en balanzas electrónicas.

Se efectuó una revisión retrospectiva de los registros hospitalarios neonatales del grupo de estudio para obtener la siguiente información: régimen de nutrición parenteral y enteral hasta las 12 semanas de edad, peso al nacimiento, al término corregido (40 semanas de gestación) y al año de edad corregida (12 meses más el número de semanas de prematuridad). Los registros neo-

natales habían sido cumplimentados diariamente y todos contenían datos detallados sobre el tipo y la cantidad de nutrición que recibieron los neonatos. Se dispuso de información detallada sobre la nutrición intravenosa, los suplementos nutricionales y la fórmula para pretérminos utilizada. Las estimaciones de la nutrición de la leche materna se basaron en datos publicados previamente¹⁹. Ninguno de los recién nacidos prematuros recibió una cantidad sustancial de leche materna hasta 4 semanas después del nacimiento, aunque todos recibieran pequeñas cantidades desde principios de la primera semana. Se calculó la ingestión de proteínas, lípidos, hidratos de carbono y energía (kilocalorías [kcal] por kilogramo de peso corporal) en los períodos de 0-4 semanas, 4-8 semanas y 1-12 semanas de edad. Los datos del peso y la talla se convirtieron en puntuaciones de desviación estándar (PDE) mediante los adecuados datos normativos del crecimiento para realizar comparaciones entre distintas edades y sexo^{20,21}. Las puntuaciones de desviación estándar se calcularon según la fórmula: (medición del crecimiento – medición media del crecimiento para la edad y el sexo)/desviación estándar de la medición del crecimiento.

Los datos nutricionales se compararon con los requisitos nutricionales diarios recomendados para los neonatos prematuros por la Canadian y la American Society for Nutritional Sciences^{22,23} (ASNS). Estas mediciones se basaron en estimaciones conservadoras de las necesidades de nutrientes y de calorías necesarios para mantener el crecimiento a un ritmo similar al intrauterino, teniendo en cuenta la pérdida cutánea de calor y de líquidos, el metabolismo basal, la energía de la actividad y las pérdidas de energía y de nutrientes mediante la excreción. Estos cálculos son similares, pero más exhaustivos que los publicados con anterioridad^{24,25}.

Otros datos perinatales recogidos fueron la causa de la prematuridad (parto inducido o trabajo de parto prematuro, preeclampsia, evidencia de corioamnionitis), la enfermedad neonatal (días en oxigenoterapia, días en ventilación, días con antibióticos) y la medicación (exposición pre y posnatal a glucocorticoides). Esta información ha sido descrita con anterioridad¹⁶. Al incorporar estas variables a modelos mixtos de regresión lineal, no modificamos los parámetros metabólicos y del crecimiento que estábamos evaluando. No los hemos vuelto a describir en este estudio.

Determinaciones

La glucosa plasmática se midió en un analizador automático Hitachi 911 de acceso aleatorio (Tokio, Japón), que tiene un coeficiente de variación interdeterminación del 1,2%²⁶. La medición de insulina fue realizada con una determinación inmunoenzimática de micropartículas IMX de Abbott, que tiene un coeficiente interdeterminación $< 5\%$. Muestra una mínima reacción cruzada con la proinsulina. Los anticuerpos IA2 y GAD se midieron con una determinación radioinmune²⁷.

Análisis estadístico

Las diferencias de las mediciones demográficas y clínicas entre los grupos de control y de prematuros se investigaron mediante los *tests* t en las variables continuas y los *tests* χ^2 en las proporciones. El empleo de los modelos generales de regresión lineal sirvió para investigar el efecto de la hipertensión materna, los corticoides maternos y los corticoides posnatales sobre la sensibilidad a la insulina de los niños que nacieron prematuros. También fueron utilizados para establecer si la nutrición neonatal afectó tanto a la S_I como al crecimiento posterior en los sujetos prematuros. Las variables incluidas en los modelos fueron la edad, el sexo, la PDE del peso, la PDE de la talla, el peso al nacimiento y los parámetros nutricionales; ingestión de hidratos de carbono, proteínas, lípidos y energía total en el primer, segundo y tercer mes tras el nacimiento. Las variables perinatales examinadas para determinar si ejercían un efecto sobre los parámetros de la glucosa o del crecimiento fueron el número de días con ventilación y el número de días en oxigenoterapia, los días de tratamiento glucocorticoide, la causa de la prematuridad, el modo de parto y el número de días con antibióticos. Para demostrar las asociaciones univariadas relevantes (que permiten la valoración de r^2) también se utilizó la

TABLA 1. Características clínicas y datos de la homeostasis de la glucosa de los grupos prematuro y de control

	Niños prematuros n = 37 Media ± EEM	Niños a término n = 19 Media ± EEM	Valor de p
Sexo (% de niñas)	24 (65%)	5 (26%)	0,01
Edad actual (años)	6,60 ± 0,2	7,26 ± 0,32	0,07
Gestación (semanas)	27,7 ± 0,4	39,1 ± 0,3	< 0,001
PDE del peso al nacimiento	-0,39 ± 0,2	-0,30 ± 0,18	0,75
PDE del peso a las 40 semanas tras la FUR (embarazo a término)	-1,07 ± 0,2		
PDE del peso al año (edad corregida)	-0,75 ± 0,2		
PDE del peso actual	-0,35 ± 0,3	-1,46 ± 0,32	0,02
PDE de la talla actual	-0,41 ± 0,22	-1,62 ± 0,36	0,003
PDE del IMC	0,06 ± 0,37	-0,33 ± 0,33	0,50
PDE de MPH	0,06 ± 0,19	-0,62 ± 0,18	0,03
S _I (10 ⁻⁴ /min ⁻¹ [mU/l])	13,8 ± 1,11	30,6 ± 4,95	0,003
AIR (pmol/l)	515 ± 104	189 ± 32	0,005

EEM: error estándar de la media; FUR: fecha de la última regla; IMC: índice de masa corporal; PDE: puntuaciones de desviación estándar.

regresión lineal simple examinando las variables de crecimiento frente a la S_I. El crecimiento fue evaluado en 4 momentos: al nacer, a las 40 semanas de la última regla (gestación a término), al año de edad corregida (un año más 8-14 semanas, según el grado de prematuridad) y a la edad actual. Un valor de p < 0,05 se consideró significativo. Todos los valores corresponden a la media ± error estándar de la media (EEM).

RESULTADOS

El estudio incluyó a 37 niños que habían sido prematuros. La tabla 1 muestra las características clínicas de estos niños. A efectos comparativos, se incluyen las características clínicas y los datos de sensibilidad a la insulina de 19 niños de control de peso normal al nacimiento. Como el grupo de control incluyó a sujetos de talla baja variante de la normalidad, fue de menor talla y peso que los nacidos prematuramente, y tuvo una menor talla media de los padres. El grupo de prematuros mostró predominio femenino. Habíamos demostrado con anterioridad que ni la talla ni el sexo influyen sobre la S_I en los niños¹⁸. Como informamos con anterioridad, los niños prematuros tuvieron menor S_I y una elevada respuesta aguda a la insulina (AIR) que el grupo de control. Ninguna de las variables perinatales se asoció con los parámetros de la glucosa o del crecimiento posterior.

Nutrición neonatal del prematuro

Todos los neonatos prematuros recibieron dextrosa intravenosa durante las primeras 24-72 horas. La mayoría de los neonatos prematuros (34/37) recibió nutrición parenteral total (NPT) (14 ± 1,34 días). Una vez establecida la alimentación oral, el principal alimento en treinta y cinco de los niños estudiados fue la leche materna extraída. Tras una semana de alimentación enteral completa, se añadió un reforzador (Karicare Breast Milk Fortifier) a la leche materna en todos los neonatos, hasta que alcanzaron los dos kg de peso. El volumen de la toma aumentó gradualmente tras los primeros días, alcanzándose grandes volúmenes de leche con buena tolerancia (184 ± 1,42 ml/kg/día).

Tras las 4 semanas de edad hubo poca variación entre los neonatos respecto a la ingestión. Ninguno de los valores de los micronutrientes (ingestión calórica total, proteínas, lípidos e hidratos de carbono) mostró correlación con la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, todos los neonatos tuvieron una ingestión proteica inadecuada en las primeras 4 semanas de vida, comparada con los valores recomendados para los niños prematuros por la Canadian Paediatric Society, la European Society of Pediatric Gastroenterology y la American Society for Nutritional Sciences²²⁻²⁵ (ASNS). Todos los lactantes tuvieron una ingestión de lípidos superior a los valores recomendados en el período de 4-12 semanas. Ello se debió al gran volumen de leche por kg y día. La tabla 2 compara los valores ingeridos con las recomendaciones de la Canadian y la ASNS.

Hubo relación entre la nutrición temprana (los 3 primeros meses) y la PDE del peso. La ingestión de nutrientes se dividió en incrementos mensuales. La ingestión de hidratos de carbono durante el primer mes tras el nacimiento se asoció con un mayor peso actual (p < 0,05). Tanto la menor ingestión de proteínas (p = 0,07) como la mayor ingestión de grasa (p = 0,06) en el tercer mes tras el nacimiento mostró una tendencia al aumento de la PDE del peso al año, pero no de la PDE del peso actual.

Auxología del prematuro

El estado nutricional del grupo prematuro en el momento del estudio de la sensibilidad a la insulina mostró una correlación inversa con la S_I, expresada como PDE del peso (r² = 0,40, p < 0,0001) o la PDE del IMC (r² = 0,38, p ≤ 0,0001). La PDE del peso al año de edad corregida mostró una relación inversa con la S_I actual (r² = 0,22, p < 0,01), pero no la PDE del peso a las 40 semanas de la última regla (equivalente a la gestación a término) (r² < 0,05).

TABLA 2. Ingestión real frente a la recomendada por la pauta canadiense y la de la ASNS

	Pautas ASNS	Canadiense 0-4 semanas	Ingestión 4-8 semanas Media ± EEM	Canadiense 4-12 semanas	Ingestión 4-8 semanas Media ± EEM	Ingestión 8-12 semanas Media ± EEM
n			37		31	24
Energía, kcal/kg/día	110-135	95-120	108 ± 2,4	105-135	149 ± 2,4	137 ± 1,4
Proteínas, g/kg/día	3,1-4,3	2,9-3,75	2,34 ± 0,05	3,5-4,0	3,01 ± 0,08	2,26 ± 0,14
Lípidos, g/kg/día	5,3-6,8	3,5-6,0	5,60 ± 0,18	4,5-6,8	8,15 ± 0,16	8,1 ± 0,1
Hidratos de carbono, g/kg/día	11,5-15,0	6,9-16,6	13,51 ± 0,2	7,5-15,5	15,95 ± 0,23	13,57 ± 0,29

ASNS: American Society for Nutritional Sciences; EEM: error estándar de la media. Las recomendaciones de macronutrientes de la ASNS se calculan sobre una ingestión ideal de energía para prematuros de 120 kcal/kg/día.

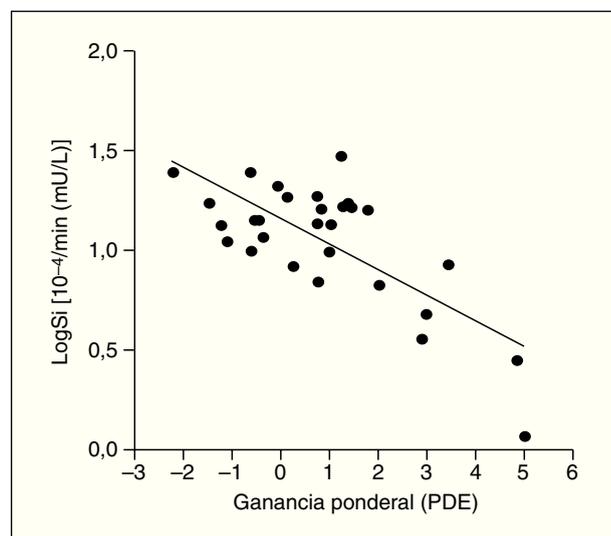


Fig. 1. Cambio de la PDE del peso entre las 40 semanas y el peso actual frente al $\log S_I$ ($r^2 = 0,53$, $p < 0,0001$).

La ganancia ponderal se evaluó en tres períodos, desde el nacimiento al equivalente a la gestación a término (40 semanas), desde las 40 semanas al año de edad corregida y desde las 40 semanas hasta la edad actual. La ganancia ponderal correspondió a la diferencia de la PDE de peso al inicio y al final de cada período. La ganancia ponderal desde el nacimiento hasta las 40 semanas de gestación no se asoció con la S_I . No obstante, la sensibilidad a la insulina mostró una correlación inversa con la ganancia ponderal en la infancia desde las 40 semanas, asociándose la mayor ganancia ponderal con la menor S_I ($r^2 = 0,53$, $p < 0,0001$), como muestra la figura 1. Del mismo modo, la ganancia ponderal entre las 40 semanas de gestación y el año mostró una correlación inversa con la S_I actual ($r^2 = 0,21$, $p = 0,01$).

La talla no mostró, por sí misma, una correlación con la S_I , tanto la PDE de la talla actual, $r^2 = 0,06$, la PDE de la talla a las 40 semanas, $r^2 = 0,0002$, o la PDE de la talla al año, $r^2 = 0,005$. La variación de la talla se asoció con la de peso, por lo que el cambio de la PDE de la talla entre las 40 semanas y el año de edad corregida mostró correlación con la S_I ($r^2 = 0,25$, $p = 0,01$).

DISCUSIÓN

La prematuridad suele asociarse con una nutrición neonatal subóptima, lo que se confirmó en esta cohorte de niños nacidos prematuramente. La mayoría de los neonatos mostró una ingestión constantemente inadecuada de proteína, con exceso de grasa. Durante este período, la ingestión de hidratos de carbono (que consistió principalmente en dextrosa intravenosa durante las 2 o 4 primeras semanas) estuvo, por lo general, en el rango normal alto. Las alteraciones perinatales de la dieta afectan tanto al resultado metabólico como al de crecimiento. Los modelos animales inducen la programación metabólica de las crías mediante varias intervenciones nutricionales prenatales en el animal gestante, como la restricción nutricional general, la restricción proteica y las

dietas ricas en grasa²⁸⁻³². En las personas, las intensas restricciones dietéticas, como la de la hambruna holandesa, también provocan anomalías persistentes en la regulación de la glucosa y aumentan el riesgo de obesidad posterior⁸. Estos modelos animales y los estudios epidemiológicos son más relevantes para los sujetos pequeños para la edad gestacional (PEG) nacidos a término, pero aclaran el efecto de la nutrición durante el embarazo. Aunque los cambios dietéticos en la madre pueden no reflejar necesariamente unos cambios similares en el feto, está claro que inciden sobre el crecimiento y el metabolismo fetal, así como sobre el subsiguiente desarrollo posnatal.

La prematuridad ofrece similitudes con la restricción nutricional intrauterina. La mayoría de los partos prematuros sucede en el equivalente al tercer trimestre del embarazo y, posnatalmente, estos neonatos están mal nutridos, en catabolismo y pierden peso. Así pues, los modelos animales de restricción nutricional intrauterina y los datos epidemiológicos humanos de los sujetos PEG pudieran ser aplicables a la prematuridad. Es interesante observar que las anomalías metabólicas, al menos respecto a la menor sensibilidad a la insulina, son cuantitativamente muy similares en los sujetos prematuros y los PEG a término, tras controlar respecto a la edad, la masa grasa y el estado puberal¹⁶. De este modo, es posible que ambos grupos presenten factores etiológicos similares.

Las dietas de nuestra cohorte de prematuros son algo distintas a las administradas en los modelos animales, ya que contenían relativamente pocas proteínas en los 2 o 3 primeros meses, seguidas de un aumento de lípidos tras el primer mes y unos hidratos de carbono constantemente elevados en todo el período. La constancia de las dietas de los sujetos prematuros dificulta la interpretación de la ausencia de correlación con la sensibilidad a la insulina. Puede ser más relevante que todos los sujetos tuvieran una dieta anormal, y las anomalías dietéticas podrían constituir un importante factor etiológico en el desarrollo de la disminución de la S_I . Los modelos animales apoyan claramente el papel de la nutrición en el desarrollo de anomalías metabólicas. La escasa ingestión de proteína por los animales gestantes desemboca en resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa e hipertensión en las crías³³. Estos estudios animales han demostrado cambios del tamaño, la estructura y el flujo sanguíneo pancreático, así como de la estructura y el tamaño hepático, con modificación de la actividad enzimática hepática y los puntos fijados³⁴⁻³⁸. La disminución de la ingestión proteica al final del embarazo también interviene en el menor peso al nacimiento y tamaño placentario en las personas³⁹. Los modelos animales deprivados intrauterinamente de proteína, seguido de una dieta rica en grasa tras el destete, mostraron la peor evolución, con la intolerancia más marcada a la glucosa^{32,38}.

Los dos factores principales que influyen sobre la sensibilidad a la insulina en los niños sanos son la masa grasa y el estado puberal¹⁸. Como todos nuestros sujetos eran prepúberes, la alteración de la masa grasa fue la variable principal modificadora de la sensibilidad a la insulina. Al controlar respecto a la masa grasa, los niños nacidos prematuramente tuvieron una sensibilidad a la insulina aproximadamente un 50% menor que

los niños de control, lo que apunta a una reducción aislada específica de S_1 en los niños prematuros. Sin embargo, como era de esperar en el grupo prematuro, la masa grasa mostró una relación inversa con la S_1 . La PDE del peso y la del índice de masa corporal mostraron una estrecha correlación en este estudio ($r^2 = 0,77$), por lo que ambas pueden ser utilizadas como sustituto razonable de la adiposidad. Por ello, no es sorprendente que la sensibilidad a la insulina fuera mínima en los de mayor peso y en los que ganaron la mayor cantidad de peso. Es interesante que la ganancia ponderal entre el nacimiento y las 40 semanas de gestación (las primeras 8 a 14 semanas de vida en esta cohorte de prematuros) no ejerciera impacto sobre la posterior PDE del peso, mientras que la ganancia ponderal posterior se asoció con la PDE del peso actual, incluso entre las 40 semanas y el año de edad.

Dada la ausencia de asociación con la sensibilidad a la insulina, sorprende que las diferencias de la ingestión de macronutrientes durante los 3 primeros meses se asociara con la ganancia ponderal posterior. La mayor ingestión de hidratos de carbono en el primer mes se asoció con la PDE del peso actual, y la mayor ingestión de hidratos de carbono se asoció directamente con el aumento posterior de peso. Este resultado no hubiera sido pronosticado por los modelos animales inducidos por la manipulación de la nutrición en el embarazo. Sin embargo, la manipulación posnatal de los hidratos de carbono se asocia con la posterior obesidad y resistencia a la insulina en el adulto. Srinivasan et al informan de un modelo de alimentación de ratas recién nacidas que recibieron una fórmula láctea artificialmente rica en hidratos de carbono durante la lactancia⁴⁰. Estas crías desarrollaron, de adultas, obesidad e hiperinsulinemia. Por lo tanto, es factible que una gran cantidad de hidratos de carbono a edad temprana provoque secuelas permanentes sobre el crecimiento y la regulación de la glucosa. Además, es notable que las dietas para roedores deficientes en proteínas tengan mayor cantidad de hidratos de carbono para conseguir alimentos isocalóricos, por lo que el efecto de una dieta pobre en proteínas puede ser debido a una dieta rica en hidratos de carbono⁴¹.

Cada vez es mayor la evidencia de que la ingestión temprana de alimentos en los neonatos a término se asocia con posteriores aumentos de la ganancia ponderal. La ingestión calórica posnatal temprana y el crecimiento se han asociado con un aumento del riesgo de obesidad infantil posterior⁴²⁻⁴⁴. El efecto de la ganancia ponderal temprana sobre el crecimiento de recuperación puede ser incluso más marcado en los niños nacidos PEG. Este grupo tiene más probabilidades de desarrollar no sólo obesidad del adulto, sino síndrome metabólico⁴⁵⁻⁴⁷.

Hace poco, una discutida publicación de Singhal et al ha sugerido que la sobrenutrición relativamente temprana en los niños nacidos prematuramente puede desembocar en una disminución persistente de la sensibilidad a la insulina⁴⁸. Los sujetos prematuros de varios estudios anteriores fueron analizados a los 13-16 años, comparando la nutrición neonatal con una fórmula para pretérminos o leche materna enriquecida con proteínas y grasas (pero no con hidratos de carbono) con una fórmula estándar o con leche materna de banco. En el grupo de fórmula para pretérmino se detectó aumentos en ayunas

de la 32-33 *split* proinsulina, que se consideraron un marcador de la disminución de la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, este estudio encontró valores normales de insulina en ayunas entre los grupos, lo que sugiere la ausencia de cambios de la sensibilidad a la insulina entre los grupos y tuvo un estado puberal variable, lo que dificulta la interpretación de la sensibilidad a la insulina.

Nuestros datos indican que, igual que los sujetos PEG, los nacidos prematuramente muestran un defecto subyacente, aislado y temprano de la sensibilidad a la insulina. Este defecto probablemente sólo se hace sintomático con la amplificación, que suele ocurrir con el aumento del peso y la masa corporal. Los sujetos PEG que manifiestan una enfermedad posterior, como hipertensión o intolerancia a la glucosa, tienden a estar en el tercil de mayor peso y a mostrar mayor resistencia a la insulina^{45,49}. En nuestra cohorte de prematuros observamos una relación similar entre la PDE de peso y la sensibilidad a la insulina. Aunque los episodios vitales tempranos, particularmente la dieta, pueden originar un cambio en la sensibilidad a la insulina observada, nuestros datos indican que la dieta temprana también influye sobre la ganancia ponderal posterior. Así pues, aunque todos los sujetos prematuros parecen mostrar cierta disminución de la sensibilidad a la insulina, es más acentuada en los que han ganado mayor peso, posiblemente como consecuencia de la exposición temprana a una gran cantidad de hidratos de carbono.

Se ha demostrado que la glucosa que actúa mediante la proteína de fijación del elemento de respuesta de los hidratos de carbono (ChREBP) es un importante regulador de las vías de triglicéridos y glucolíticas del hepatocito⁵⁰. La ChREBP también se encuentra en el tejido adiposo y el hipotálamo. En la rata, las dietas ricas en hidratos de carbono activan la ChREBP, y la persistente regulación al alza de la ChREBP podría aumentar la masa grasa⁵¹. En la rata, las dietas ricas en hidratos de carbono también disminuyen el desacoplamiento de la proteína 2 y 3 de transcripción del gen en el tejido muscular, lo que predispone a la acumulación de grasa⁵². Así pues, existen mecanismos que aumentan la masa grasa con una dieta rica en hidratos de carbono, por lo que, de convertirse en permanente, podrían desembocar en el aumento de la PDE del peso observado en nuestros sujetos prematuros.

No obstante, debemos tener cuidado en la interpretación de nuestros resultados. Aunque las dietas de nuestra cohorte de prematuros fueron constantemente subóptimas, las proporciones de macronutrientes están relacionadas y resultaron reguladas en gran medida por la salud del neonato. Por lo tanto, una mayor ingestión de hidratos de carbono puede reflejar otros problemas neonatales. Intentamos excluir los posibles factores de confusión, como la enfermedad crónica, la causa de la prematuridad y la medicación, pero es posible que existan otros que no tuviéramos en cuenta. La nutrición neonatal varía tanto en el ámbito internacional como entre los centros de la nación. También cambió durante la década pasada, con mayor hincapié en el aumento más temprano de la ingestión de proteínas. Por ello, si la etiología principal de las diferencias metabólicas y de crecimiento observadas fuera un efecto de la nutrición, la situación actual podría ser distinta.

CONCLUSIONES

Los niños nacidos prematuramente muestran mayor resistencia a la insulina que los nacidos a término, y tienen una nutrición subóptima. El peso actual desempeña un papel importante en la sensibilidad a la insulina y, cuanto mayor sea la ganancia ponderal desde el nacimiento, menor será la sensibilidad a la insulina. En esta relativamente pequeña muestra llama la atención la relación entre la ingestión de hidratos de carbono y el peso posterior. Suponemos que esta exposición temprana a los hidratos de carbono puede modificar de forma permanente el metabolismo de la grasa, desembocando en un mayor peso y en la amplificación de la resistencia a la insulina más adelantada en la vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barker DJ, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Commun Health.* 1989;43:237-40.
2. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ.* 1989;298:564-7.
3. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ.* 1991;303:1019-2022.
4. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993;36:62-7.
5. Robinson S, Walton RJ, Clark PM, Barker DJP, Hales CN, Osmond C. The relation of fetal growth to insulin secretion in young men. *Diabetologia.* 1992;35:444-6.
6. Martyn CN, Barker DJP, Osmond C. Mother's pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. *Lancet.* 1996;348:1264-8.
7. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35:595-601.
8. Ravelli ACJ, Van der Meulen JHP, Michels RPJ, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet.* 1998;351:173-7.
9. Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia.* 1994;37:624-31.
10. Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *Br Med J.* 1996;312:406-10.
11. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation.* 1996;94:3246-50.
12. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LTH, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype or surviving small baby genotype? *Br Med J.* 1996;308:942-5.
13. Gray IP, Cooper PA, Cory BJ, Toman M, Crowther NJ. The intrauterine environment is a strong determinant of glucose tolerance during the neonatal period, even in prematurity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4252-6.
14. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, et al. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:402-6.
15. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM. Births: final data for 2000. *Natl Vital Stat Rep.* 2002;50:1-101.
16. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, et al. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med.* 2004;351:2179-86.
17. Guaran RL, Wein P, Sheedy M, Walstab J, Beischer NA. Update of growth percentiles for infants born in an Australian population. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 1994;34:39-50.
18. Cutfield WS, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA. The modified minimal model: application to measurement of insulin sensitivity in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:1644-50.
19. Anderson GH. Human milk feeding. *Pediatr Clin North Am.* 1985;32:335-53.
20. Hamill PV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF. NCHS growth curves for children birth-18 years. United States. *Vital Health Stat Series.* 1977;11:1-74.
21. Kitchen WH, Robinson HP, Dickinson AJ. Revised intrauterine growth curves for an Australian hospital population. *Aust Paediatr J.* 1983;19:157-61.
22. Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutri.* 2002;132(6 suppl 1):1395-577.
23. Nutrition Committee, Canadian Paediatric Society. Nutrient needs and feeding of premature infants. *CMAJ Can Med Assoc J.* 1995;152:1765-85.
24. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics.* 1985;75:976-86.
25. Anonymous. Nutrition and feeding of preterm infants. Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1987;336:1-14.
26. Trinder P. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *J Clin Pathol.* 1969;22:158-61.
27. Strebellow M, Schlosser M, Ziegler B, Rjasanowski I, Ziegler M. Karlsburg type I diabetes risk study of a general population: frequencies and interactions of the four major type I diabetes-associated autoantibodies studied in 9419 schoolchildren. *Diabetologia.* 1999;42:661-70.
28. Bertram C, Trower AR, Copin N, Jackson AA, Whorwood CB. The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase: Potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. *Endocrinology.* 2001;142:2841-53.
29. Langley SC, Jackson AA. Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to low protein diets. *Clin Sci(Lond).* 1994;86:217-22.
30. Petry CJ, Dorling MW, Pawlak DB, Ozanne SE, Hales CN. Diabetes in old male offspring of rat dams fed a reduced protein diet. *Int J Exp Diabetes Res.* 2001;2:139-43.
31. Simmons RA, Templeton LJ, Gertz SJ. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes.* 2001;50:2279-86.
32. Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, Hofman PL, Gluckman PD. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;279:E83-7.
33. Fernandez-Twinn DS, Wayman A, Ekizoglou S, Martin MS, Hales CN, Ozanne SE. Maternal protein restriction leads to hyperinsulinemia and reduced insulin-signaling protein expression in 21-mo-old female rat offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288:R368-73.
34. Desai M, Crowther NJ, Lucas A, Hales CN. Organ-selective growth in the offspring of protein-restricted mothers. *Br J Nutr.* 1996;76:591-603.
35. Berney DM, Desai M, Palmer DJ, et al. The effects of maternal protein deprivation on the fetal rat pancreas: major structural changes and their recuperation. *J Pathol.* 1997;183:109-15.
36. Garofano A, Czernichow P, Breant B. In utero undernutrition impairs rat beta-cell development. *Diabetologia.* 1997;40:1231-4.
37. Rao RH. Adaptations in glucose homeostasis during chronic nutritional deprivation in rats: hepatic resistance to both insulin and glucagon. *Metab Clin Experimental.* 1995;44:817-24.
38. Desai M, Hales CN. Role of fetal and infant growth in programming metabolism in later life. *Biol Rev Camb Phil Soc.* 1997;72:329-48.

39. Godfrey K, Robinson S, Barker DJ, Osmond C, Cox V. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *BMJ*. 1996;312:410-4.
40. Srinivasan M, Aalinkel R, Song F, Patel MS. Programming of islet functions in the progeny of hyperinsulinemic/obese rats. *Diabetes*. 2003;52:984-90.
41. Langley-Evans SC. Critical differences between two low protein diet protocols in the programming of hypertension in the rat. *Int J Food Sci Nutr*. 2000;51:11-7.
42. Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Costello M, Scott C, Dunger D. Size at birth and cord blood levels of insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and the soluble IGF-II/mannose-6-phosphate receptor in term human infants. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4266-9.
43. Ong KK, Emmett PM, Noble S, Ness A, Dunger DB, Team AS. Dietary energy intake at the age of 4 months predicts postnatal weight gain and childhood body mass index. *Pediatrics*. 2006; 117(3). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/117/3/e503
44. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, et al. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels [véase comentario]. *Diabetologia*. 2004;47: 1064-70.
45. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ*. 1999;318:427-31.
46. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*. 2005;353:1802-9.
47. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia*. 2003;46:190-4.
48. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet*. 2003;361:1089-97.
49. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002;31:1235-9.
50. Towle HC. Glucose as a regulator of eukaryotic gene transcription. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16:489-94.
51. Ishii S, Iizuka K, Miller BC, Uyeda K. Carbohydrate response element binding protein directly promotes lipogenic enzyme gene transcription. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:15597-602.
52. Brun S, Carmona MC, Mampel T, et al. Uncoupling protein-3 gene expression in skeletal muscle during development is regulated by nutritional factors that alter circulating nonesterified fatty acids. *FEBS Lett*. 1999;453:205-9.