

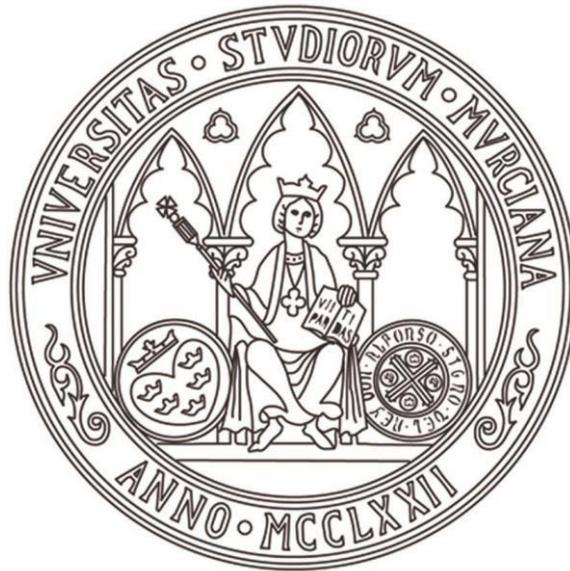


**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**  
**TESIS DOCTORAL**

Determinantes prenatales y postnatales de la rápida ganancia ponderal  
en los primeros 3 meses de vida y alteraciones en el transcriptoma  
intestinal

**Dña. María Teresa Pastor Fajardo**  
**2024**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
ESCUELA INTERNACIONAL DE  
DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Determinantes prenatales y postnatales de la rápida ganancia ponderal en los primeros 3 meses de vida y alteraciones en el transcriptoma intestinal

Autora: María Teresa Pastor Fajardo

Directoras:

Elvira Larqué Daza

Eva Morales Bartolomé

María Sánchez-Campillo Muñoz





**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD  
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022*

D./Dña. María Teresa Pastor Fajardo

doctorando del Programa de Doctorado en

Integración y Modulación de Señales en Biomedicina

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Determinantes prenatales y postnatales de la rápida ganancia ponderal en los primeros 3 meses de vida y alteraciones en el transcriptoma intestinal

y dirigida por,

D./Dña. Elvira Larqué Daza

D./Dña. Eva Morales Bartolomé

D./Dña. María Sánchez-Campillo Muñoz

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

*Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:*

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 30 de Abril de 2024

María Teresa  
Pastor  
Fajardo

Firmado digitalmente  
por María Teresa  
Pastor Fajardo  
Fecha: 2024.04.30  
09:52:59 +02'00'

Fdo.:

*Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.*

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 3. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia



**A mis padres**



# FINANCIACIÓN

Esta tesis doctoral ha sido financiada por la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS) mediante el proyecto intramural titulado “Expresión génica intestinal en niños por métodos no invasivos y relación con el sobrecrecimiento y dieta (InGutHealth)” (IMIB21/CI/TIPOII/03), cuyo investigador principal fue la Dra. Elvira Larqué. También ha sido financiada por la Red de Excelencia en Salud Materno-infantil del Instituto de Salud Carlos III (RICOR SAMID RD 16/0022/0009) y por la Fundación Robles Chillida de Murcia.

Los sujetos de esta tesis doctoral forman parte de la cohorte de estudio Nutrition in Early Life and Asthma (NELA) de la Región de Murcia (<https://nela.imib.es/>). El proyecto NELA ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España (CP14/00046; PIE15/00051; PI16/00422; PI19/00863), la red ARADyAL (RD160006), Fondos FEDER, Fundación Séneca, Agencia de Ciencia y Tecnología Región de Murcia (20877/PI/18).



# AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis ha sido una experiencia única y enriquecedora, que no habría sido posible sin el apoyo de muchas personas que me han acompañado a lo largo de este camino y a las que quiero dejar constancia de mi agradecimiento.

A mi directora y tutora, la Catedrática Elvira Larqué, por haber confiado en mí desde el principio, por su paciencia y comprensión a lo largo de estos años, y por su dedicación y disponibilidad en todo momento a pesar de los muchos compromisos y proyectos que tiene. Su amplia experiencia en la dirección y sus conocimientos han sido imprescindibles para la realización de esta tesis. Junto a ella he descubierto el apasionante mundo de la investigación, del que sé que ya nunca me podré desvincular. No hay palabras suficientes para expresar mi gratitud... Ha sido un privilegio poder trabajar estos años a su lado y espero que este sea el primero de muchos proyectos juntas.

A mi directora, la Doctora María Sánchez-Campillo, por su infinita paciencia para explicarme todas mis dudas sobre los aspectos moleculares de este trabajo, pero también por su inagotable positividad, que ha hecho que nunca me desanime en este largo camino cuando las cosas no salían como esperaba. Cómo olvidar todas esas horas que hemos pasado juntas con la puesta en marcha de la técnica de extracción de ARN y posteriormente con el análisis de los datos genéticos... han sido horas de duro trabajo, pero también de risas y grandes conversaciones.

A mi directora, la Doctora Eva Morales, su experiencia, sus amplios conocimientos en estadística y sus certeros consejos han sido fundamentales en la realización de esta tesis.

A María José, por sus aportaciones en la parte de análisis genético y su gran ayuda con el programa informático para el análisis estadístico de genes.

A Marien, por hacer más amenas todas esas tardes juntas pasando la consulta del NELA.

A Antonio, por sus consejos a la hora de realizar esta tesis, por haber sabido escucharme y haber compartido conmigo las inquietudes que también le surgieron durante su tesis.

A Javier Sánchez, por mostrarme lo interesante y amplio que es el ámbito de la investigación y presentarme a la persona más importante en mi formación investigadora, Elvira.

A Vicente, mentor, pero sobre todo gran amigo, por animarme a hacer esta tesis doctoral y por incentivar mi faceta investigadora, enseñándome que siempre debo ir más allá de la práctica clínica en mi trabajo.

A Javi, por su comprensión, cariño y apoyo a lo largo de este camino.

A todo el equipo del NELA que ha hecho posible que salga adelante este gran proyecto. Pero, sobre todo, gracias a todos esos niños y sus madres que han participado altruistamente en él y sin los que esta tesis no hubiera sido posible.

Me reservo las últimas líneas para dar las gracias a las personas más importantes en mi vida y sin las que yo no habría podido llegar hasta aquí... mi familia.

A mis padres, que son para mí un modelo a seguir. Quiero darles las gracias por su apoyo incondicional y su cariño a lo largo de todos estos años, por animarme a perseguir mis sueños y por haber creído en mí siempre. Ellos fueron los que depositaron en mí la semilla del afán por investigar, inculcándome desde bien pequeña el interés por el estudio, fomentando mi curiosidad y mis ganas de aprender. No puedo expresar con palabras lo agradecida que les estoy... todo lo que soy se lo debo a ellos.

A mi hermano, que nunca ha entendido bien cómo se me ocurrió embarcarme en esta aventura de la tesis, pero que ha sabido apoyarme durante todo este trayecto.

A mi abuela, no hay ni un solo día que se haya olvidado de preguntarme cómo llevaba la tesis y siempre ha tenido palabras de aliento que me han animado a continuar. A mi abuelo, que sé que estaría muy orgulloso de verme presentar mi tesis doctoral...

Gracias a todos.

*Dirigidos por hipótesis, hacemos rumbo a islas imaginarias;  
pero la síntesis verdadera seguirá siendo probablemente ignota.*

Johann Wolfgang von Goethe.



# ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>1. CONCEPTO Y PREVALENCIA DE RÁPIDA GANANCIA PONDERAL....</b>	<b>3</b>
<b>2. FISIOPATOLOGÍA.....</b>	<b>5</b>
2.1. Crecimiento fisiológico en la infancia.....	5
2.2. Crecimiento patológico en la infancia: rápida ganancia ponderal.....	7
<b>3. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RÁPIDA GANANCIA PONDERAL. 9</b>	
3.1. PRENATALES.....	10
3.1.1. Índice de masa corporal materno pregestacional y ganancia de peso durante el embarazo.....	10
3.1.2. Diabetes durante el embarazo.....	12
3.1.3. Hipertensión durante el embarazo y preeclampsia.....	14
3.1.4. Edad materna.....	15
3.1.5. Número de partos previos.....	16
3.1.6. Tabaco durante el embarazo.....	16
3.1.7. Alcohol durante el embarazo.....	17
3.1.8. Actividad física.....	18
3.1.9. Dieta durante el embarazo.....	18
3.1.10. Factores socioeconómicos familiares.....	20
3.1.11. Índice de masa corporal paterno y talla paterna.....	21
3.1.12. Crecimiento intrauterino retardado.....	21
3.1.13. Ácidos grasos maternos y fetales.....	23
3.1.14. Tipo de parto.....	24
3.2. POSTNATALES.....	25
3.2.1. Sexo.....	25
3.2.2. Edad gestacional.....	26

3.2.3. Peso al nacimiento .....	27
3.2.4. Lactancia.....	28
3.2.5. Introducción de la alimentación complementaria.....	30
3.2.6. Patrón de sueño.....	31
3.2.7. Microbiota .....	32
3.2.8. Genética.....	33
<b>4. CONSECUENCIAS PARA LA SALUD .....</b>	<b>41</b>
4.1. Sobrepeso y obesidad .....	41
4.2. Síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 .....	42
4.3. Asma.....	43
4.4. Neurodesarrollo: maduración de los ritmos circadianos .....	44
<b>5. EXPRESIÓN GÉNICA INTESTINAL EN LA RÁPIDA GANANCIA DE PESO Y NUEVO MÉTODO NO INVASIVO PARA SU ESTUDIO.....</b>	<b>45</b>
5.1. Estudios en animales de expresión génica intestinal .....	46
5.2. Aparición y descripción de una técnica no invasiva.....	48
5.3. Validación de un método no invasivo por nuestro grupo de trabajo .....	49
5.4. Empleo del método no invasivo en la población pediátrica .....	50
5.5. Expresión génica intestinal analizada mediante método no invasivo y el crecimiento infantil.....	51
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>53</b>
<b>1. HIPÓTESIS.....</b>	<b>55</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>55</b>
2.1. Objetivo principal .....	55
2.2. Objetivos secundarios.....	56
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>57</b>
<b>1. DISEÑO EXPERIMENTAL .....</b>	<b>59</b>
<b>2. SUJETOS .....</b>	<b>59</b>
2.1. Criterios de inclusión y exclusión .....	59

2.2. Tamaño muestral .....	61
<b>3. RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS Y ANTROPOMÉTRICOS .....</b>	<b>61</b>
3.1. Variables prenatales.....	61
3.1.1. Variables antropométricas de los padres .....	61
3.1.2. Ganancia de peso durante el embarazo.....	62
3.1.3. Edad de los padres .....	62
3.1.4. Clase social y nivel educacional de los padres .....	62
3.1.5. Lugar de residencia.....	62
3.1.6. Actividad física de la madre .....	63
3.1.7. Consumo de tabaco y/o alcohol durante el embarazo .....	63
3.1.8. Diabetes gestacional .....	63
3.1.9. Hipertensión arterial durante la gestación .....	63
3.1.10. Uso de antibióticos durante el embarazo .....	64
3.1.11. Asma y/o rinoconjuntivitis alérgica.....	64
3.1.12. Datos ecográficos en semana 32.....	64
3.1.13. Composición dieta materna .....	64
3.1.14. Scores de adherencia a dieta mediterránea .....	65
3.2. Variables postnatales .....	66
3.2.1. Edad gestacional .....	66
3.2.2. Sexo .....	66
3.2.3. Tipo de parto.....	66
3.2.4. Somatometría al nacimiento y a los 3 meses .....	66
3.2.5. Clasificación según peso al nacimiento.....	67
3.2.6. Estatus nutricional al nacimiento y a los 3 meses .....	68
3.2.7. Masa grasa corporal a los 3 meses .....	68
3.2.8. Rápida ganancia ponderal.....	68
3.2.9. Lactancia: tipo de lactancia y duración lactancia materna .....	69

<b>4. TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS .....</b>	<b>69</b>
4.1. Sangre materna y sangre de cordón.....	69
4.2. Heces de los niños a los 3 meses .....	70
<b>5. DETERMINACIONES ANALÍTICAS.....</b>	<b>70</b>
5.1. Glucosa basal en sangre materna.....	70
5.2. Ácidos grasos en sangre materna y de cordón.....	70
<b>6. ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN GÉNICA INTESTINAL MEDIANTE UN MÉTODO NO INVASIVO .....</b>	<b>71</b>
<b>7. ESTUDIO DE LA FUCIÓN PULMONAR A LOS 3 MESES .....</b>	<b>72</b>
<b>8. MEDICIÓN DE LOS RITMOS CIRCADIANOS A LOS 3 MESES .....</b>	<b>73</b>
8.1. Material de medición .....	73
8.2. Evaluación de los ritmos .....	74
8.2.1. Análisis no paramétricos .....	74
8.2.3. Análisis de Fourier .....	75
<b>9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>76</b>
9.1. Análisis de los datos de <i>microarray</i> .....	77
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>79</b>
<b>1. PREVALENCIA DE RÁPIDA GANANCIA PONDERAL SEGÚN LAS TABLAS DE REFERENCIA EMPLEADAS .....</b>	<b>81</b>
<b>2. FACTORES PREDICTORES DE RÁPIDA GANANCIA PONDERAL .....</b>	<b>81</b>
2.1. Variables maternas sociodemográficas, antropométricas y médicas.....	81
2.2. Estilo de vida materno en semana 20 .....	83
2.3. Factores paternos sociodemográficos, antropométricos y de estilo de vida....	86
2.4. Variables fetales y al nacimiento.....	87
2.5. Ácidos grasos maternos y en sangre de cordón.....	89
2.6. Lactancia durante los primeros 3 meses de vida .....	90
2.7. Dieta materna a los 3 meses de edad postnatal.....	90

<b>3. RÁPIDA GANANCIA PONDERAL Y ESTADO NUTRICIONAL A LOS 3 MESES.....</b>	<b>92</b>
3.1. Regresión logística múltiple para predicción del RGP.....	94
<b>4. CONSECUENCIAS LA RÁPIDA GANANCIA PONDERAL.....</b>	<b>96</b>
4.1. Función pulmonar a los 3 meses.....	97
4.2. Análisis de los ritmos circadianos de temperatura, actividad y sueño a los 3 meses .....	98
4.2.1. Temperatura.....	98
4.2.2. Actividad .....	100
4.2.3. Sueño .....	101
4.3. Sobrepeso y obesidad a los 18 meses de edad.....	103
<b>5. EFECTO DE LA RÁPIDA GANANCIA PONDERAL DE 0 A 3 MESES SOBRE EL DESARROLLO INTESTINAL A LOS 3 MESES DE VIDA .....</b>	<b>105</b>
5.1. Genes diferencialmente expresados .....	108
5.2. Vías KEGG y procesos biológicos GO-Enrichment .....	110
<b>6. EFECTO DEL TRANSCRIPTOMA INTESTINAL A LOS 3 MESES DE VIDA SOBRE LA RÁPIDA GANANCIA PONDERAL DE 0 A 18 MESES... </b>	<b>112</b>
6.1. Genes diferencialmente expresados .....	112
6.2. Vías KEGG y procesos biológicos GO-Enrichment .....	113
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>117</b>
<b>1. PREVALENCIA DE LA RÁPIDA GANANCIA PONDERAL DE 0 A 3 MESES EN LA COHORTE NELA.....</b>	<b>119</b>
<b>2. FACTORES PREDICTORES DE LA RÁPIDA GANANCIA PONDERAL .....</b>	<b>120</b>
2.1. Variables antropométricas y sociodemográficas maternas y paternas .....	120
2.2. Estilo de vida y dieta maternos y paternos .....	125
2.3. Factores fetales, al nacimiento y tipo de lactancia .....	131
<b>3. CONSECUENCIAS DE LA RÁPIDA GANANCIA PONDERAL EN LA SALUD DEL NIÑO .....</b>	<b>135</b>

3.1. Sobrepeso y obesidad .....	136
3.3. Maduración de los ritmos circadianos .....	141
<b>4. ANÁLISIS DEL EXFOLIOMA INTESTINAL A LOS 3 MESES EN NIÑOS CON RÁPIDA GANANCIA DE PESO.....</b>	<b>143</b>
4.1. Discusión de la metodología empleada .....	144
4.2. Expresión génica intestinal a los 3 meses en niños con rápida ganancia ponderal .....	145
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>157</b>
<b>VII. REFERENCIAS .....</b>	<b>163</b>
<b>VIII. ANEXOS.....</b>	<b>187</b>
<b>ANEXO I. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA RELACIONADA .....</b>	<b>189</b>

## ABREVIATURAS

AATF	Factor de transcripción antagonista de la apoptosis
ABCD	Amsterdam Born Children and their Development
Acil-CoA	Acil coenzima-A
ADCY03	Adenylate Cyclase 3
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADNc-mc	Ácido desoxirribonucleico complementario monocatenario
ADNc	Ácido desoxirribonucleico complementario
AEG	Adecuado a la edad gestacional
AG	Ácido graso
AGM	Ácido graso monoinsaturado
AGPI	Ácido graso poliinsaturado
AGPI-CL	Ácido graso poliinsaturado de cadena larga
AGS	Ácido graso saturado
AHEI-P	Índice alternativo de alimentación saludable para el embarazo
aMED	Alternative Mediterranean Diet score
ANPEP	Alanyl Aminopeptidase, Membrane
AOC3	Amine Oxidase Copper Containing 3
AOR	Odds ratio ajustada
Apo4	Apolipoproteína 4
ApoA1	Apolipoproteína A1
APrON	Alberta Pregnancy Outcomes and Nutrition
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm-mt	Ácido ribonucleico mensajero mitocondrial
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ARNr	Ácido ribonucleico ribosomal
ATP	Trifosfato de adenosina
ATP5L	ATP synthase, H <sup>+</sup> transporting, mitochondrial Fo complex subunit G
BBC	Boston Birth Cohort
BISQ	BISQ Breve Cuestionario de Sueño
BPI	Bactericidal Permeability Increasing Protein
BTNL3	Butyrophilin Like 3
CALINA	Crecimiento y Alimentación en la Infancia en Niños Aragoneses

CANDLE	Conditions Affecting Neurocognitive Development and Learning in Early Childhood
CASP1	Caspase 1
CAT1	Catalase 1
CD36	CD36 Molecule
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDKN2B	Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2B
CFA	Cuestionario de frecuencia alimentaria
CFI	Índice de función circadiana
CIR	Crecimiento intrauterino retardado
CLDN1	Claudin 1
cm	centímetros
CNIH4	Cornichon Family AMPA Receptor Auxiliary Protein 4
COX1	Cytochrome C Oxidase Subunit 1
CSN	Caseína
Ct	Umbral de ciclo
CUG	Catch-up growth
CXCL2	C-X-C Motif Chemokine Ligand 2
DE	Desviación estándar
DG	Diabetes gestacional
DHA	Ácido docosahexaenoico
DII	Índice Inflamatorio Dietético
dl	decilitros
DNAJB1	DnaJ Heat Shock Protein Family (Hsp40) Member B1
DoHaD	Developmental Origins of Health and Disease
EDEN	Etude des Déterminants préet postnatals précoces du développement et de la santé de l'Enfant
EEM	Error estándar de la media
EG	Edad gestacional
EPAS1	Endothelial PAS Domain Protein 1
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ES	Enrichment score
ESRRA	Estrogen Related Receptor Alpha

ETC	Cadena de transporte de electrones
FADH2	Flavín adenín dinucleótido
FATP4	Long-chain fatty acid transport protein 4
FAXDL2	Fatty acid hydroxylase domain containing 2
FC	Fold-change
FDR	False Discovery Rate, Tasa de descubrimiento falso
FEF <sub>25-75</sub>	Flujo espiratorio forzado entre 25 y 75% del a FVC
FEF <sub>75</sub>	Flujo espiratorio forzado al 75% de la FVC
FEV <sub>05</sub>	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FGF5	Fibroblast Growth Factor 5
FLAG	Fetal Longitudinal Assessment of Growth Study
FTO	FTO Alpha-Ketoglutarate Dependent Dioxygenase
FVC	Capacidad residual funcional
g	gramos
GBP1	Guanylate Binding Protein 1
GDE	Genes diferencialmente expresados
GECKO	Groningen Expert Center for Kids with Obesity Drenthe Birth Cohort
GEG	Grande para la edad gestacional
GH	Hormona el crecimiento
GHRH	Hormona de crecimiento liberadora de hormonas
GIS	Greenlight Intervention Study
GLUT2	Transportador de glucosa 2
GNPDA2	Glucosamine-6-Phosphate Deaminase 2
GO	Gene Ontology
GROWIN	GROWth declIning Newborns
GUSTO	GrowingUp inSingaporeTowards healthy Outcomes
H <sup>2</sup> GS	Halland Health and Growth Study
HCUVA	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HG	Hipertensión gestacional
HSD11B1	Hydroxysteroid 11-Beta Dehydrogenase 1
HSF4	Heat Shock Transcription Factor 4
HSP	Heat shock protein, proteína de choque térmico inducible

HSPB1	Heat Shock Protein Family B (Small) Member 1
HTA	Hipertensión arterial
I<O	Índice dicotómico
IDO1	Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1
IFPS-II	Infant Feeding Practices Study II
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
IMIB	Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria
INMA	INfancia y Medio Ambiente
INSIGHT	Intervention Nurses Start Infants Growing on Healthy Trajectories
IS	Estabilidad interdiaria
ISCO	Clasificación Internacional de Ocupaciones
ITGB2	Integrin Subunit Beta 2
IV	Variabilidad intradiaria
KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
Kg	kilogramos
LA	Lactancia artificial
LALBA	Lactalbumin Alpha
LAT1	Linker For Activation of T Cells 1
LCORL	Ligand Dependent Nuclear Receptor Corepressor Like
LEP	Leptin
LEPR	Leptin receptor
LEPROT	Leptin Receptor Overlapping Transcript
LM	Lactancia materna
LOTIS	Longitudinal Twin Study
m	metros
MAASTHI	Maternal antecedents of adiposity and studying the transgenerational role of hyperglycaemia and insulin
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MDS	Mediterranean Diet Score
MET	Metabolic Equivalent of Task, Unidad metabólica en reposo
mg	miligramos

mm	milímetros
mmHg	milímetros de mercurio
MoBa	Mother, Father and Child Cohort study
MYL12A	Myosin Light Chain 12A
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido
NAFLD	Enfermedad del hígado graso no alcohólico
NCF1	Neutrophil Cytosolic Factor 1
NCUG	Non-catch-up growth
NDDG	National Diabetes Data Group
NDST1	N-Deacetylase And N-Sulfotransferase 1
NDUFB1	NADH: Ubiquinone Oxidoreductase Subunit B1
NELA	Nutrition in Early Life and Asthma
NF-kB	Nuclear Factor Kappa B
NLRP6	Nucleotide-Binding Oligomerization Domain, Leucine Rich Repeat and Pyrin Domain Containing 6
NR1H4	Nuclear Receptor Subfamily 1 Group H Member 4
NR5A2	Nuclear Receptor Subfamily 5 Group A Member 2
Oligo-dT	Ácido oligodeoxitimidílico
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
OSCAR	Osteoclast Associated Ig-Like Receptor
P1	Potencia armónico 1
PA	Perímetro abdominal
Pacum	Potencia acumulada
PC	Perímetro cefálico
PC#	Componentes principales
PCA	Análisis de Componentes Principales
PCR-RT	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real
PE	Preeclampsia
PEG	Pequeño para la edad gestacional
PepT1	Peptide transporter 1
PFE	Peso fetal estimado

pg	picogramos
PIN	Pregnancy, Infection, and Nutrition
PPARGC1 $\alpha$	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma Coactivator 1 Alpha
PROGRAM	The programming factors for growth and metabolism
Pult	Potencia ultradianos
RA	Amplitud relativa
REL	REL Proto-Oncogene
RIC	Rango intercuartílico
RMA	Robust Multiarray Average
rMED	Relative Mediterranean Diet score
RGP	Rápida ganancia ponderal
RN	Recién nacido
RPL	Ribosomal Protein L
RPS	Ribosomal Protein S
RR	Riesgo relativo
RRR	Reducción del riesgo relativo
RWG	Rapid weight gain
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SGLT1	Sodium-Glucose Transporter 1
SI	Sucrase-Isomaltase
SLC	Solute Carrier Family
SLIRP	SRA Stem-Loop Interacting RNA Binding Protein
SMYD2	SET And MYND Domain Containing 2
SNORD102	Small Nucleolar RNA, C/D Box 102
SNP	Polimorfismo de nucleótido único
SOD2m	Superoxide dismutase 2, mitochondrial
STARD10	StAR Related Lipid Transfer Domain Containing 10
SWEDES	Stockholm Weight Development
TA	Tensión arterial
TAF2B	TATA-Box Binding Protein Associated Factor 2
TBCS	Taiwan Birth Cohort Study
TLR	Toll Like Receptor
TNF $\alpha$	Tumor Necrosis Factor Alpha

TSOG	Test de sobrecarga oral de glucosa
UQCRB	Ubiquinol-Cytochrome C Reductase Binding Protein
VAV2	Vav Guanine Nucleotide Exchange Factor 2
WFA	Weight for age
WFL	Weight for length
WHISTLER	WHeezing Illnesses STudy LEidsche Rijn
ZS	Z-score



# **I. INTRODUCCIÓN**



## 1. CONCEPTO Y PREVALENCIA DE RÁPIDA GANANCIA PONDERAL

Los dos primeros años de vida constituyen un momento fundamental en el crecimiento y desarrollo de los niños, sobre todo los primeros 3-6 meses (1-3). Una rápida ganancia de peso en este período se ha relacionado con el desarrollo de obesidad y otras enfermedades crónicas en etapas posteriores de la vida (1,2,4).

La programación metabólica en el niño tiene lugar principalmente en los primeros 6 meses, por lo que es el periodo de mayor interés para detectar una rápida ganancia de peso y aplicar las medidas preventivas (2). Estudios en los que se ha analizado el rápido crecimiento en los primeros 6 meses predicen adecuadamente el riesgo de obesidad en un futuro (5,6). Algunos autores han demostrado incluso que una rápida ganancia de peso en los primeros 3 meses de vida también se asocia con mayor riesgo de obesidad y síndrome metabólico (7-10). En una revisión sistemática exhaustiva, Larqué *et al.* recomiendan evitar la rápida ganancia ponderal (RGP) en los primeros 6 meses de vida para prevenir el desarrollo de obesidad infantil (11).

La rápida ganancia de peso en los primeros meses de vida empezó a estudiarse en los recién nacidos (RN) prematuros, de bajo peso al nacimiento o que habían sufrido un crecimiento intrauterino retardado (CIR). Este concepto era conocido como *catch-up*, término acuñado por primera vez por Prader en 1963 (12), que hacía referencia a una recuperación de peso postnatal en este grupo de niños para alcanzar su curva de crecimiento prevista después de haber estado sometidos a un crecimiento restringido intraútero (13). Más adelante, se empezó a ver que este crecimiento acelerado no ocurría sólo en este grupo de pacientes, sino que también podía aparecer en niños a término con un peso al nacimiento adecuado para la edad gestacional (14).

Hoy en día, existen **diferentes términos** para referirse a este rápido aumento de peso en la infancia temprana. Entre los más empleados en la literatura podemos citar rápido crecimiento, crecimiento acelerado, rápida ganancia ponderal o rápida ganancia de peso (1,15). Incluso algunos autores han extendido también el término inglés *catch-up* para hablar de la rápida ganancia de peso en cualquier niño y no sólo en aquellos con CIR o prematuros (15). El término más extendido en la actualidad es *rapid weight gain* (RWG), en castellano rápida ganancia ponderal (RGP) y que es el término que vamos a utilizar lo largo de este trabajo (14,16,17).

## Introducción

Actualmente no existe una **definición** estándar de RGP y los estudios emplean diferentes fórmulas y medidas antropométricas (1,15). Sin embargo, la mayoría de los trabajos científicos (14,15,17) apuestan por emplear la definición propuesta por Ong *et al.*, que describe la RGP como un aumento de *z-score* de peso mayor de +0,67 desviaciones estándar (DE) dentro de los primeros dos años de vida (18). Un *z-score* de 0,67 representa el ancho de cada banda de percentiles en las tablas de crecimiento estándar (líneas de percentiles 2, 10, 25, 50, 75, 90 y 98); por lo tanto, un aumento de peso superior a +0,67 DE indica un aumento en al menos una de estas bandas de percentiles. Otras definiciones de rápido crecimiento, aunque menos extendidas, son el aumento de *z-score* mayor o igual +1 DE (19,20) o bien +0,5 DE (3), o el incremento de *z-score* como variable continua(21–23).

La **medida antropométrica** más empleada en la definición de RGP es el *z-score* de peso para la edad (*weight-for-age*, WFA), más conocido y citado habitualmente como *z-score* de peso (14,17). Aunque algunos estudios emplean otras medidas como el *z-score* de índice de masa corporal (IMC) (24) o el *z-score* de la relación peso/talla (*weight-for-length*, WFL) (9,23).

Existe también variabilidad entre estudios en las **tablas de referencia** para el cálculo de *z-score* de la medida antropométrica. Existen algunos trabajos que han empleado las tablas nacionales (10,18,25,26), sin embargo, la mayoría de los trabajos utilizan las tablas de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluidos trabajos realizados en cohortes españolas (16,17,27–29). En el estudio llevado a cabo por Eckhardt *et al.*, en el que compararon RGP según las tablas de la OMS y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), recomiendan la necesidad de unificar el uso de las tablas de referencia de la OMS en estudios futuros (30).

Otro punto de la definición de RGP todavía no estandarizado es el **intervalo de tiempo** de estudio (31). La selección del intervalo de tiempo ideal se centra en encontrar un periodo que nos permita predecir de forma precoz aquellos niños que desarrollarán obesidad en un futuro. Ong *et al.* propusieron un periodo de tiempo que se encontrara dentro de los dos primeros años de vida (18). Encontramos estudios en los que se ha analizado la RGP de 0 a 2 años (6,18,32), de 0 a 1 año (17,33,34) o de 0 a 6 meses de vida (16,27,35). Otros autores han seleccionado en sus trabajos etapas más precoces, de

0 a 3 meses (8,10,25,26) o incluso en la primera semana de vida (36). Cada vez están cobrando mayor importancia periodos más tempranos, comprendidos dentro de los primeros 3-6 meses de vida, puesto que es la etapa en la que el niño es más moldeable a los cambios y donde tiene lugar la programación metabólica (6,33). La RGP en estos primeros meses se asociado en numerosos trabajos con obesidad y síndrome metabólico en etapas posteriores de la vida, de hecho, algunos estudios han visto que los primeros 3 meses constituyen el periodo que mejor predice el riesgo de enfermedad cardiometabólica en el futuro (3,8,21). Además, estudios recientes han comprobado que cuanto más precoz se produce la RGP, mayor es el riesgo de obesidad en el futuro (6,8,14).

La **prevalencia** de la RGP se encuentra entre 15 y el 35% en la mayoría de los trabajos publicados (14,17,18,27,28,37), aunque en algún estudio puntual se han encontrado prevalencias algo mayores (7,10). Sin embargo, la prevalencia va a variar según la definición utilizada, el intervalo de tiempo y las tablas de referencia para cálculo de *z-score* empleadas (30). Si nos centramos en los estudios que analizan el rápido crecimiento en los primeros 3 meses de vida, la mayoría muestran una prevalencia comprendida entre el 10-20% (25,28,30,38); sin embargo, otros trabajos mostraron prevalencias más altas cercanas al 50% (7,10), pero estos hallazgos se deben valorar con cautela puesto que son estudios realizados en Estados Unidos y Suecia utilizando sus tablas nacionales.

## **2. FISIOPATOLOGÍA**

Los primeros meses de vida son un momento crítico en el que tiene lugar la programación metabólica. Esta etapa es similar al periodo intrauterino porque los órganos continúan teniendo gran plasticidad para la adaptación a las exposiciones nutricionales y medioambientales. Estos primeros meses representan el momento postnatal en el que el ambiente metabólico es más maleable y el intestino es más permeable. Un crecimiento acelerado en esta etapa se relaciona con aumento de riesgo de obesidad y síndrome metabólico en un futuro, teoría conocida como “hipótesis del crecimiento acelerado” (2).

### **2.1. Crecimiento fisiológico en la infancia**

Durante la primera semana de vida tiene lugar una pérdida fisiológica de peso que puede llegar hasta el 10%. Posteriormente se inicia un aumento de peso progresivo. En

## Introducción

los primeros 3-4 meses se produce una velocidad de ganancia de peso elevada, con un pico máximo alrededor del primer-segundo mes de vida. Posteriormente, la velocidad disminuye rápidamente, manteniendo una tendencia en aumento, pero más lenta hasta la edad de 5 años, donde vuelve a sufrir un nuevo aumento (4).

La evolución de la talla es diferente a la del peso, aunque sigue una tendencia ascendente, la velocidad es mucho menor que la de ganancia de peso en los primeros 4 años, sufriendo un aumento más acentuado posteriormente. Esto se refleja en la evolución del IMC (Figura 1), que sufre un rápido aumento en los primeros meses de vida alcanzando un máximo a los 6-9 meses (pico de adiposidad), y a partir de los 12 meses disminuye, sufriendo un nuevo aumento a partir de los 5-7 años (rebote adiposo) (4).

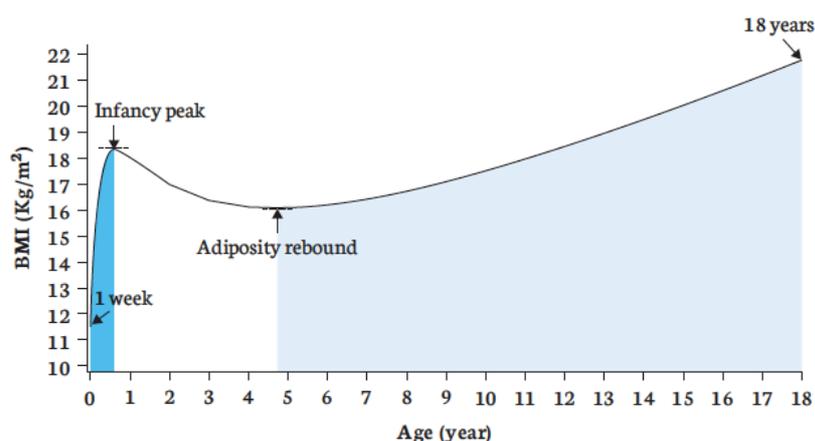


Figura 1. Trayectoria del índice de masa corporal durante la infancia. Extraído de Fewtrell *et al.* 2016 (4).

En la infancia temprana, la regulación del crecimiento depende principalmente del estado nutricional en los primeros 6 meses de vida, posteriormente comienza a cobrar gran relevancia la regulación hormonal. Esta regulación del crecimiento es llevada a cabo por el eje hormona del crecimiento—factor de crecimiento similar a la insulina (GH—IGF1), el cuál puede verse afectado por diversos factores externos nutricionales o medioambientales, así como por otras hormonas. La producción de GH por la hipófisis es estimulada positivamente por la hormona de crecimiento liberadora de hormonas (GHRH), de igual forma la leptina, la ghrelina y la insulina van a regular positivamente la síntesis; en contraste, la somatostatina regula negativamente la secreción de GH, como también lo hace la IGF-I y los ácidos grasos libres. La nutrición va a actuar estimulando la producción de insulina y la hormona anorexigénica leptina, mientras que va a inhibir la producción de la hormona orexigénica ghrelina (Figura 2) (4). Un crecimiento

adecuado va a depender en gran medida de mantener un estado de nutrición adecuado y una función endocrina adecuada, sin embargo, hay muchos otros factores que van a influir en este proceso.

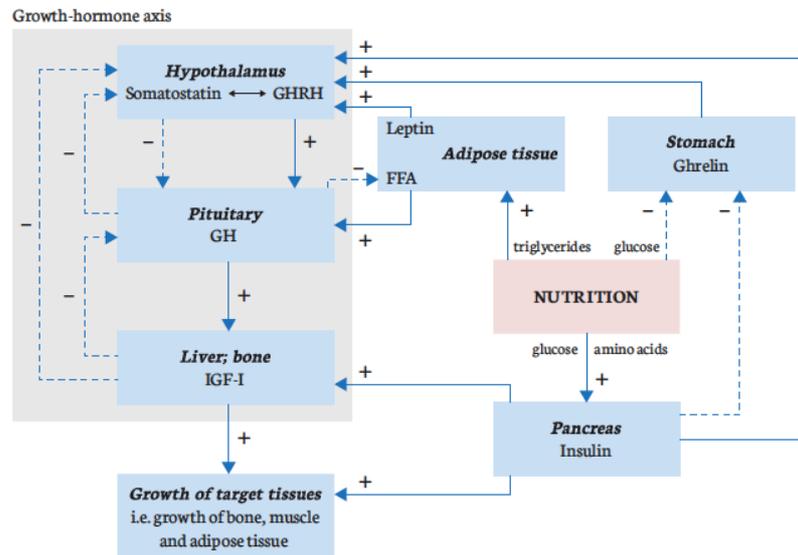


Figura 2. Funcionamiento del eje hormonal y el efecto de la nutrición sobre este eje durante el crecimiento en la infancia. Extraído de Fewtrell *et al.* 2016 (4).

## 2.2. Crecimiento patológico en la infancia: rápida ganancia ponderal

Algunos estudios proponen que la rápida ganancia de peso es secundaria a un mecanismo de conservación de energía, por una situación de restricción del crecimiento del niño en algún momento. Este mecanismo de respuesta consiste en una inhibición del sistema nervioso simpático, que provoca una disminución de la termogénesis, aumento del hambre y, como resultado, una disminución del gasto energético. Se produce un aumento del depósito del tejido graso rápido, dando lugar a una resistencia a la insulina con hiperinsulinemia compensatoria, que va a redirigir la glucosa de la oxigenación en el músculo esquelético hacia la lipogénesis *de novo*. Por otro lado, existe una resistencia a la leptina, que va a inhibir el sistema nervioso simpático y aumentar el hambre. Todo esto dará lugar a una programación metabólica precoz patológica, con aumento del riesgo de obesidad y enfermedad cardio-metabólica a largo plazo (39,40).

Esta teoría se basa en la hipótesis de Barker y Hales de “El fenotipo ahorrativo” (41), según la cual un feto que se tiene que enfrentar a un ambiente intrauterino adverso

## Introducción

se adapta a éste mediante una reprogramación de su estado endocrino-metabólico durante la ventana crucial de plasticidad del desarrollo, con el objetivo de ahorrar energía para su supervivencia, proporcionando menos energía y nutrientes a los órganos no esenciales, como músculo o hígado, y mayor energía a los órganos vitales, como el cerebro (40,42) (Figura 3). Esta hipótesis está estrechamente relacionada con la teoría de “El origen evolutivo de la salud y la enfermedad” (*Developmental Origins of Health and Disease*, DOHaD), propuesta también por Barker en los años 90, que propone un vínculo entre la vida preconcepcional, fetal e infancia temprana y el desarrollo posterior de trastornos metabólicos (43). Esta reprogramación metabólica que sufre el feto ante una situación de desnutrición intrauterina, caracterizada por resistencia a la insulina y aumento del tejido graso, va a dar lugar en un futuro a obesidad y síndrome metabólico, y las modificaciones a nivel vascular, a daño endotelial y futura hipertensión (40).

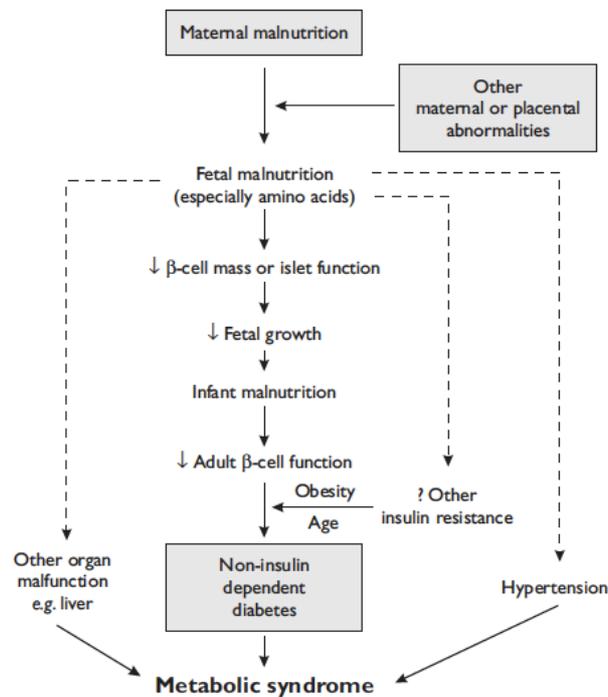


Figura 3. Representación de la hipótesis del “fenotipo ahorrativo”. Extraído de Hales y Barker 2001 (44).

Por tanto, se trata de una respuesta postnatal compensatoria a una situación de restricción antenatal, consistente en una aceleración del crecimiento extrauterino para alcanzar el peso genéticamente predeterminado. La reprogramación metabólica prenatal junto a una situación extrauterina en la que ya no está limitado el acceso de nutrientes va a conllevar esta rápida ganancia excesiva de peso (40).

Young *et al.* proponen en su trabajo que la rápida ganancia de peso en los primeros meses de vida y la programación de obesidad se deban además a una exposición elevada a citoquinas inflamatorias y estrés oxidativo, lo que favorecería una programación patológica de los adipocitos del niño, transformándolos en adipocitos disfuncionales típicos del síndrome metabólico. El tipo de lactancia, la composición de la leche o el hecho de que la madre sea obesa y/o diabética, serían situaciones que podría favorecer esta situación (2).

Hasta el momento, aunque se han propuesto diferentes mecanismos para explicar la rápida ganancia de peso en la infancia precoz y su relación con la obesidad en la etapa adulta como se resume en la Figura 4, la fisiopatología de la RGP continúa siendo desconocida y es necesario continuar investigando.

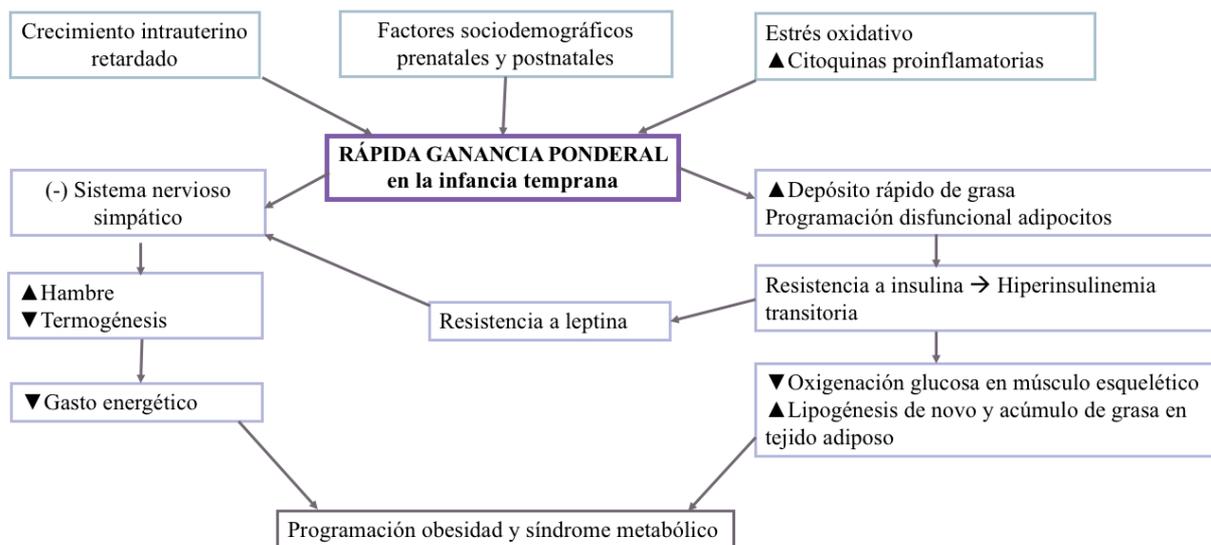


Figura 4. Propuesta de los mecanismos fisiopatológicos de la rápida ganancia ponderal (elaboración propia).

### 3. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RÁPIDA GANANCIA PONDERAL

Actualmente hay descritos numerosos factores que influyen sobre el rápido crecimiento en la infancia temprana (Figura 5), algunos de ellos modificables. Estos factores se pueden clasificar según su momento de aparición, antes o después del nacimiento del niño, en prenatales y postnatales respectivamente (2,4,23).

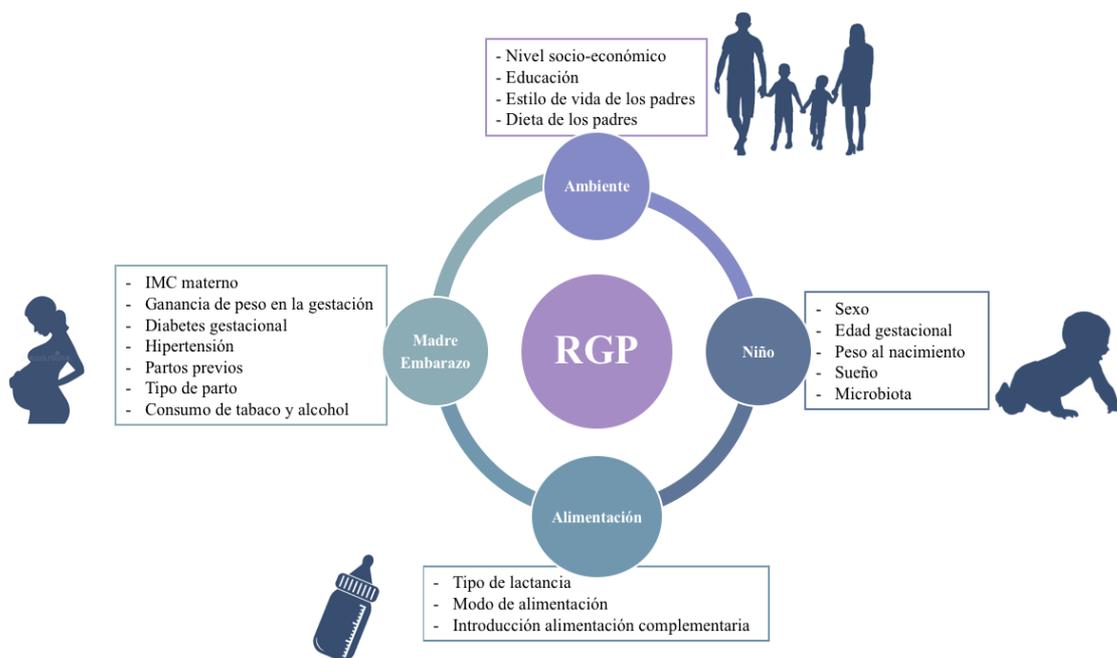


Figura 5. Factores que influyen en la rápida ganancia ponderal (elaboración propia).

Sin embargo, estos factores ya conocidos no acaban de explicar completamente esta aceleración de la ganancia de peso. La predisposición genética se plantea como un aspecto esencial para explicar el crecimiento acelerado en esta etapa temprana, sin embargo, son pocos los estudios realizados en este campo (45,46).

### 3.1. PRENATALES

#### 3.1.1. Índice de masa corporal materno pregestacional y ganancia de peso durante el embarazo

El índice de masa corporal (IMC) pregestacional materno elevado y la ganancia de peso excesiva durante el embarazo se han planteado como posibles factores de riesgo para el desarrollo de RGP. Estas asociaciones se explicarían por factores genéticos y ambientales que comparten madres e hijos y por alteraciones de la programación endocrina y metabólica fetal en los hijos de madres con obesidad (29).

Por otro lado, un bajo IMC pregestacional y una ganancia de peso en el embarazo por debajo de las recomendaciones, van a conllevar una situación de desnutrición intraútero, con mayor riesgo de crecimiento intrauterino retardado y bajo peso al nacimiento (47,48), ambos factores de riesgo para el desarrollo de RGP postnatal.

Mientras que los estudios que analizan la RGP en periodos más amplios, hasta los 3-4 años, encuentran una clara asociación positiva con el IMC pregestacional y la excesiva ganancia de peso en el embarazo (29,49,50), en el caso de los trabajos que analizan el RGP en etapas precoces, primeros 2 años de vida, esta asociación no está tan clara (10,17,23).

En el estudio CANDLE (*Conditions Affecting Neurocognitive Development and Learning in Early Childhood*), llevado a cabo en Tennessee (EE. UU.) en 1425 parejas madre-hijo, se vio que la obesidad materna y la excesiva ganancia de peso durante la gestación estaban asociados de forma significativa con la rápida ganancia de peso infantil de los 0 a los 4 años. Estos dos factores también se asociaron de forma significativa con el desarrollo de obesidad a los 4 años (49).

En un estudio llevado a cabo en China con 826 parejas madre-hijo, se observó una asociación significativa entre el sobrepeso/obesidad materna pregestacional y la ganancia excesiva de peso durante el embarazo con el rápido crecimiento durante los primeros 3 años de vida de forma independiente. Además, se vio que la ganancia excesiva de peso reforzaba la asociación de IMC pregestacional elevado con el rápido crecimiento en los primeros años de vida (50).

En la cohorte española INMA (Proyecto Infancia y Medio Ambiente), que incluyó 2251 parejas madre-hijo, se analizó la relación de diferentes trayectorias de *z-score* IMC de los 0 a los 4 años con diferentes parámetros metabólicos maternos gestacionales. Se observó una asociación significativa entre la obesidad materna pregestacional y la ganancia acelerada de IMC. También se objetivó una asociación significativa entre la excesiva ganancia de peso en el embarazo con la ganancia acelerada de IMC partiendo de un peso al nacimiento elevado (29).

Un estudio llevado a cabo en Tennessee en 499 parejas madre-hijo mostró una asociación significativa del IMC pregestacional con la trayectoria de crecimiento en el primer año de vida, los hijos de madres obesas presentaban mayor porcentaje de rápida ganancia de peso, sobre todo en el subgrupo de madres con obesidad mórbida. Además, el efecto combinado de la obesidad materna y el aumento excesivo de peso gestacional materno resultó en un rápido aumento de peso en los primeros 3 meses de vida y un incremento del peso durante el primer año de vida. Sin embargo, la excesiva ganancia de peso durante el embarazo por sí sola no mostró una asociación significativa con la rápida ganancia de peso (22).

## Introducción

Otro trabajo llevado a cabo en Canadá con 600 parejas madre-hijo mostró una asociación significativa entre la ganancia excesiva de peso durante el embarazo y la rápida ganancia de peso de 0 a 3 meses. Sin embargo, no se encontró una relación significativa entre el rápido crecimiento en los primeros 3 meses de vida y el IMC pregestacional (51).

En el estudio GECKO Drenthe Birth Cohort (*Groningen Expert Center for Kids with Obesity Drenthe Birth Cohort*) realizado en Alemania, en la que participaron 2475 parejas madre-hijo, no se encontró una asociación significativa entre el rápido crecimiento y el IMC pregestacional ni tampoco con la ganancia excesiva de peso durante el embarazo, en los diferentes periodos de tiempo estudiados en los primeros 2 años de vida (23).

En el estudio reciente H<sup>2</sup>GS (*Halland Health and Growth Study*), que incluyó a 1780 niños, tampoco se encontró una asociación significativa entre el IMC pregestacional y la RGP en los primeros 12 meses de vida. Sin embargo, la excesiva ganancia de peso durante el embarazo sí se asoció a mayor riesgo de RGP en los primeros 3-4 meses de vida (10).

Un metaanálisis reciente, que incluyó 7 cohortes de Australia y Nueva Zelanda, tampoco encontró una asociación entre el IMC pregestacional materno y la RGP en el primer año de vida. No se analizó la ganancia de peso durante el embarazo (17).

Por tanto, no existe una evidencia clara de que el IMC pregestacional materno y la excesiva ganancia de peso gestacional favorezcan la RGP en los primeros meses de vida.

### **3.1.2. Diabetes durante el embarazo**

Aunque la diabetes durante el embarazo y el rápido crecimiento en los primeros meses de vida se han relacionado de forma independiente con un mayor riesgo de obesidad y adiposidad en el futuro (11), la asociación de diabetes gestacional (DG) y la rápida ganancia de peso en los primeros meses de vida no está clara (52). La mayoría de los estudios no encuentran una asociación significativa (10,23,29,53), sin embargo, encontramos algún estudio en el que la DG se asocia de forma directa (54) como de forma inversa con la ganancia de peso (55).

Los mecanismos por los que se relacionarían la ganancia de peso en la infancia temprana y la diabetes gestacional no están claros. En el estudio llevado a cabo en la cohorte Project Viva (n=690), en la que se vio una relación negativa entre el incremento

de *z-score* de la relación peso/talla en los primeros 6 meses de vida y la diabetes gestacional, se propone que la hiperglucemia y la hiperinsulinemia secundaria a las que está sometido el feto intraútero, tras el nacimiento van a conllevar hipoglucemia y cambios en los niveles de insulina que van a dar lugar a una lenta ganancia de peso (55). Además, la DG se ha relacionado con mayores niveles de leptina en sangre de cordón, hormona que disminuye el apetito y que va a favorecer esta lenta ganancia (55).

Sin embargo, en el trabajo de Logan *et al.* (n=86) vieron que la DG se relacionaba con mayor ganancia de peso de 0 a 3 meses y mayor tejido adiposo a los 3 meses, en probable relación con una disminución de la sensibilidad del hipotálamo con alteración del apetito y la sensación de saciedad, secundaria a una exposición excesiva de nutrientes intraútero. Además, la composición de la leche de estas madres se caracterizaba por contener más glucosa y componentes proinflamatorios que favorecerían esta rápida ganancia de peso (54).

No obstante, la mayoría de los estudios publicados no encuentran una asociación significativa entre la RGP en los primeros meses de vida. En la cohorte GECKO no se observó una asociación significativa entre diabetes, tanto pregestacional como gestacional, y el rápido crecimiento en los diferentes periodos estudiados durante los 2 primeros años de vida (23). En el estudio realizado en la cohorte H<sup>2</sup>GS tampoco se encontró una asociación entre la DG y la RGP en los primeros 12 meses de vida (10). En otro trabajo llevado a cabo en 4626 sujetos tampoco se encontró asociación entre DG y RGP en los primeros 6 meses de vida (27).

En un estudio llevado a cabo en una cohorte de Canadá de 340 parejas madre-hijo, no obtuvo tampoco una asociación significativa entre DG y rápido crecimiento en los primeros 3 meses de vida. Además, se estudiaron otros factores metabólicos como la tolerancia a la glucosa y el índice de sensibilidad a la insulina, sin obtener tampoco una asociación significativa. Sí que se observó que aquellos hijos de madres con DG nacidos antes de las 39 semanas tenían mayor riesgo de desarrollar rápido crecimiento en los primeros meses de vida (53).

Tampoco se encontró una asociación positiva al estudiar la RGP en periodos más amplios de tiempo. El análisis llevado a cabo en la cohorte española INMA no mostró una asociación significativa entre la DG y la trayectoria acelerada del IMC durante los primeros 4 años de vida (29).

En el estudio CANDLE tampoco se observó una relación significativa entre la DG y el rápido crecimiento en los primeros 4 años de vida, pero sí se obtuvo una asociación

## Introducción

significativa entre DG y obesidad a los 4 años. Por otro lado, se observó que la asociación de obesidad materna pregestacional y una excesiva ganancia de peso en el embarazo con la rápida ganancia de peso de 0-4 años se veía fortalecida si además presentaba la madre DG (49).

Por tanto, no existe una asociación clara entre la diabetes gestacional y la ganancia de peso en los primeros meses de vida.

### ***3.1.3. Hipertensión durante el embarazo y preeclampsia***

La hipertensión arterial (HTA) y otros síndromes hipertensivos en el embarazo, como la preeclampsia (hipertensión arterial asociado a proteinuria a partir de la semana 20) o el síndrome de HELLP (hipertensión arterial, transaminasemia y plaquetopenia), van a dar lugar a una insuficiencia placentaria, que va a provocar una situación de desnutrición intraútero, la cuál va a favorecer un crecimiento intrauterino deficiente y una reprogramación metabólica del feto (56,57). La mayoría de los estudios han demostrado una asociación significativa entre la hipertensión durante el embarazo y la RGP (58–60), sin embargo, algunos trabajos no han encontrado esta relación (23,35). Además, la hipertensión gestacional se ha asociado con mayor riesgo de obesidad y adiposidad en la infancia (57,58).

En una revisión sistemática reciente, que incluyó 16 estudios, se observó una tendencia a una ganancia rápida de peso en los hijos de madres con hipertensión durante la gestación (58). En un estudio reciente, llevado a cabo en 5144 prematuros menores de 32 semanas y menores de 1500 gramos, se observó una aceleración del incremento de *z-score* de peso desde el nacimiento al año y medio de vida y a los 3 años (59). En otro trabajo llevado a cabo en la cohorte TBCS (*Taiwan Birth Cohort Study*), que incluyó a 24200 niños, se observó una mayor ganancia de peso en los primeros 5 años de vida y mayor riesgo de sobrepeso y obesidad en aquellos niños hijos de madres con hipertensión arterial (61).

El equipo de Gow llevó a cabo un primer estudio en 382 sujetos, en el que comparó hijos de madres normotensas e hijos de madres con preeclampsia, sin encontrar diferencias significativas en el porcentaje de RGP ni el incremento de *z-score* de peso en los primeros 6 meses de vida (35). No obstante, llevó a cabo un nuevo estudio en 362 sujetos en los que comparó hijos de madres normotensas, de madres con hipertensión gestacional y preeclampsia, observando esta vez que los hijos de madres con algún síndrome hipertensivo presentaban mayor riesgo de RGP en los primeros 2 años de vida,

aunque tras ajustar por covariables sólo permanecía significativo en el grupo de preeclampsia (60).

Sin embargo, en la Cohorte GECKO no se observó una asociación significativa entre hipertensión gestacional y rápido crecimiento en los diferentes periodos estudiados en los primeros 24 meses de vida (23).

Además, debemos tener en cuenta que la hipertensión arterial se asocia a un mayor riesgo de CIR, PEG, prematuridad y de menores tasas de lactancia materna, que son factores de riesgo para el desarrollo posterior de RGP (35,57).

En conclusión, parece existir una tendencia a mayor RGP en los hijos de madres con síndromes hipertensivos durante la gestación.

#### **3.1.4. Edad materna**

La edad materna se ha propuesto como un posible factor de riesgo, edades extremas se han asociado con resultados adversos fetales y neonatales. Las madres muy jóvenes (< 19 años) tienen mayor riesgo de prematuridad, CIR, bajo peso al nacimiento y PEG; además presentan menor nivel socioeconómico. Por otro lado, madres mayores (> 35 años) tienen más riesgo de complicaciones durante la gestación como insuficiencia placentaria o preeclampsia, que también pueden afectar al crecimiento fetal (62,63). Sin embargo, hay poca bibliografía sobre la relación de la RGP y la edad materna y la mayoría de los artículos publicados no encuentran una asociación significativa.

En un metaanálisis reciente no se encontró una asociación significativa entre la edad materna y la RGP en el primer año de vida (17). No se encontró tampoco una asociación significativa en la cohorte GECKO, que analizó la RGP en los primeros 2 años (23); ni el estudio de Kramer *et al.*, que estudió la RGP en los primeros 3 meses de vida (53). En el estudio llevado a cabo por Pesch *et al.* en una cohorte de 4639 parejas madre-hijo, aunque el grupo de madres de hijos con RGP de 0 a 6 meses fueron más jóvenes, al realizar el análisis de regresión no se encontró una asociación significativa entre RGP y edad materna (27). Tampoco se vio en la cohorte INMA que la edad materna aumentara el riesgo de rápida ganancia de IMC en un periodo más prolongado, de 0 a 4 años (29).

Por tanto, basándonos en la bibliografía actual, la edad materna no parece asociarse con el riesgo de RGP en los primeros meses de vida.

### **3.1.5. Número de partos previos**

La bibliografía publicada sobre la relación entre el número de partos previos y el rápido crecimiento es heterogénea, aunque la mayoría de los artículos encuentran que la multiparidad tiene un efecto protector frente a la RGP (17,23,27). Las mujeres primíparas parecen tener más probabilidad de tener hijos con bajo peso que las mujeres con embarazos múltiples, debido a que la eficiencia uterina para suministrar oxígeno y nutrientes al feto tiende a aumentar con más embarazos. Otra explicación es que las mujeres primíparas suelen experimentar más problemas con la lactancia materna, que llevan a un cese temprano de ésta y a la suplementación con fórmula artificial (17).

En el estudio GECKO la multiparidad se asoció con una disminución del *z-score* de peso en los primeros 12 meses de vida (23). En el trabajo de Pesch *et al.* también se vio que aquellos hijos de madres primíparas tenían más riesgo de desarrollar rápido ganancia de peso que los hijos de madres múltiparas (27). En un metaanálisis reciente también se observó la asociación positiva entre primer embarazo y mayor riesgo de RGP en el primer año de vida (17).

Sin embargo, en la cohorte TBCS, que incluyó a 17002 parejas de madre-hijo, se observó que el porcentaje de madres múltiparas era mayor en el grupo RGP respecto al grupo control (6).

Por otro lado, el estudio EDEN (*Etude des Déterminants préet postnataux précoces du développement et de la santé de l'ENfant*), llevado a cabo en 1418 niños a término, no mostró diferencias significativas en la velocidad de ganancia de peso en los primeros 3 meses de vida entre hijos de madres múltiparas e hijos de primíparas (64). En el estudio llevado a cabo por Kramer *et al.*, que incluyó a 340 niños, tampoco se observaron diferencias en la paridad entre el grupo de rápido crecimiento en los primeros 3 meses de vida y el grupo sin rápido crecimiento (53).

Por tanto, no está clara la relación entre el número de partos previos y la RGP en los primeros meses de vida, aunque parece que la multiparidad pueda tener un efecto protector.

### **3.1.6. Tabaco durante el embarazo**

El tabaco se ha descrito como factor de riesgo para el desarrollo de RGP en numerosos estudios (17,27,65,66); sin embargo, otros trabajos no encuentran esta asociación (10,23,28,64). El mecanismo propuesto por el que el tabaco favorecería la RGP es el hecho de que la exposición intraútero a monóxido de carbono y nicotina reduce

el aporte de oxígeno fetal, esto va a resultar en un crecimiento intrauterino retardado y una reprogramación metabólica del feto que van a favorecer una rápida ganancia de peso postnatal (17).

Varios trabajos han demostrado la asociación significativa entre la RGP y el tabaco, entre ellos un metaanálisis reciente. Pesch *et al.* observaron que el rápido crecimiento era más frecuente en el grupo de hijos de madres fumadoras con respecto a madres no fumadoras (27). Suzuki *et al.* llevaron a cabo un trabajo en 1619 niños en el que estudiaron la relación del aumento de *z-score* IMC de 0 a 10 años y el tabaco durante la gestación, encontrando una asociación significativa en los niños, sin embargo, no ocurría lo mismo en el grupo de niñas (65). Más tarde, Mine *et al.* llevaron a cabo un estudio en 10433 parejas madre-hijo para estudiar si existía una relación entre número de cigarrillos y el rápido crecimiento en los primeros 4 meses de vida, observando una asociación dosis-respuesta significativa, en la que el riesgo de presentar rápida ganancia de peso aumentaba en relación con el número de cigarrillos al día (66). En un metaanálisis publicado recientemente se observó también la asociación significativa entre el tabaco y la RGP en el primer año de vida (17,23).

Sin embargo, otros trabajaron no encontraron esta asociación. En la cohorte GECKO el tabaco durante el embarazo no se asoció con la RGP en los primeros 2 años de vida (23). Tampoco se encontró esta asociación en la cohorte EDEN, en la que se analizó el efecto del tabaco en los diferentes trimestres (64). En el estudio NOURISH, que incluyó 612 niños, no se observó tampoco una asociación significativa entre el tabaco y el rápido crecimiento de los 0 a los 4-7 meses (28). En el estudio realizado en la cohorte H<sup>2</sup>GS tampoco se encontró asociación entre el tabaco y el RGP en los primeros 12 meses de vida (10).

En conclusión, el tabaco parece aumentar el riesgo de RGP en los primeros meses de vida, aunque algunos estudios no encuentran esta asociación positiva.

### **3.1.7. Alcohol durante el embarazo**

Hoy en día se conocen ampliamente los efectos de consumo de alcohol en grandes cantidades durante el embarazo o el consumo crónico, que puede dar lugar a Síndrome Alcohólico-Fetal, defectos en el neurodesarrollo, prematuridad, bajo peso, crecimiento intrauterino retardado, etc. Sin embargo, el efecto del consumo bajo-moderado, que representa la mayoría de las exposiciones, no está claro. La recomendación actual es evitar cualquier consumo de alcohol en el embarazo (67).

## Introducción

Sin embargo, en la actualidad apenas hay trabajos publicados que analicen la relación entre el alcohol y la RGP. En la cohorte INMA no se observó asociación entre el consumo de alcohol en el primer trimestre y el rápido crecimiento en los primeros 4 años de vida (29).

Por tanto, no existe bibliografía suficiente para determinar si la exposición a pequeñas cantidades de alcohol en el embarazo aumenta la RGP.

### ***3.1.8. Actividad física***

Actualmente no hay trabajos que analicen el efecto de la actividad física durante el embarazo y el desarrollo de RGP en los primeros meses de vida.

En un artículo reciente que estudia el efecto del ejercicio moderado-intenso durante el embarazo y las medidas antropométricas neonatales al mes de vida, se vio que los hijos de madres que realizaban ejercicio presentaban menor porcentaje de grasa corporal al mes de vida. Sin embargo, no se encontraron diferencias en el peso, perímetro abdominal, circunferencia de brazo y masa magra (68). En 2018 se llevó a cabo un metaanálisis, que recogía 153 estudios, donde se analizaba la relación entre el ejercicio físico materno y los resultados neonatales, sin observarse diferencias significativas en la composición corporal neonatal ni en el desarrollo de obesidad infantil (69).

Por tanto, no hay bibliografía en el momento actual para conocer si la actividad física durante el embarazo podría tener un efecto protector sobre el desarrollo de la RGP en los primeros meses de vida.

### ***3.1.9. Dieta durante el embarazo***

La dieta consumida por las madres durante el embarazo y en el periodo de lactancia puede influir en la salud futura de los niños (70,71). La hipótesis de los 'Orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad' postula que el estado nutricional materno en el período previo a la concepción y durante el embarazo puede influir en el desarrollo de la descendencia y la aparición de enfermedades, desde la infancia hasta la edad adulta (44,72). El segundo y tercer trimestre del embarazo comprenden un periodo crítico para la susceptibilidad a la RGP y obesidad futura, puesto que es cuando tiene lugar la programación metabólica del feto, la adipogénesis y el acúmulo de la grasa (29). Además, la composición de la leche va a estar influenciada por la dieta materna durante el periodo de lactancia (73), así como los hábitos dietéticos de la madre van a influir en el tipo de

alimentación del niño (74). Sin embargo, los estudios de la influencia de la dieta materna sobre la antropometría y el crecimiento en los niños son pocos y analizan periodos más amplios, más allá de los 2 años.

Dietas maternas caracterizadas por alto consumo de hidratos de carbono en forma de azúcares y de grasas saturadas, se han relacionado con mayor riesgo de obesidad y síndrome metabólico en la infancia y la edad adulta(75,76); sin embargo, su efecto sobre la RGP en la infancia precoz no está claro. En un estudio llevado a cabo en la cohorte GUSTO (*GrowingUp inSingaporeTowards healthy Outcomes*), que incluyó 1247 parejas madre-hijo, se encontró que una dieta materna con alto consumo de hidratos de carbono en forma de azúcares se asoció con un incremento mayor de IMC y un pico precoz de IMC a los 18 meses de vida, así como mayor riesgo de obesidad a los 2-4 años (77). En otro estudio llevado a cabo en la cohorte PIN (*Pregnancy, Infection, and Nutrition*), que incluyó 389 parejas madre-hijo, una dieta materna caracterizada por consumo de pan blanco, carnes rojas y procesadas, pollo frito, patatas fritas y bebidas ricas en vitamina C, se asociaron con *z-score* de IMC al nacimiento menores, así como una tasa de crecimiento más rápida de 0-1 año y de 1-3 años (78).

En la cohorte estadounidense Project Viva se estudió la asociación entre las trayectorias de *z-score* de IMC en los primeros 10 años de vida y la dieta materna durante la gestación, utilizando los índices dietéticos Índice Inflamatorio Dietético (DII), Score Dieta Mediterránea (MDS) e Índice alternativo de alimentación saludable para el embarazo (AHEI-P). Los hijos de madres con DII elevados tuvieron mayores tasas de crecimiento de los 3 a los 10 años de forma significativa con respecto a los de madres con DII más bajos. Los hijos de madre con baja adherencia a la dieta mediterránea medida mediante MDS presentaron una tendencia a una tasa de crecimiento más rápida de los 3 a los 10 años, pero sin llegar a ser significativa. No se encontró asociación entre el rápido crecimiento en la infancia y la puntuación AHEI-P (71).

En la cohorte española INMA también se analizó la relación entre la dieta mediterránea durante la gestación, medida mediante el Score de Dieta Mediterránea Relativo (rMED), y la presencia de rápido crecimiento de los 0 a los 4 años. Una puntuación mayor de rMED se asoció con menor riesgo de presentar una ganancia de IMC acelerada (79).

Por tanto, son necesarios más estudios que analicen la influencia de la dieta de la madre durante el embarazo y en el periodo de lactancia sobre la RGP en los primeros

## Introducción

meses de vida. Una alta adherencia a la dieta mediterránea parece tener un efecto protector sobre la RGP, pero son necesarios más estudios que confirmen esta asociación.

### **3.1.10. Factores socioeconómicos familiares**

El bajo nivel socioeconómico se puede definir de diversas formas, según la ocupación de los padres, los ingresos anuales o el nivel educacional. Se trata de un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad infantil bien conocido (11); sin embargo, en el caso de la RGP esta asociación no siempre se presenta de forma significativa.

En el estudio Gemini, en el que se incluyeron 2402 familias inglesas, un bajo nivel socioeconómico, definido por la ocupación de los padres y el nivel de educación, aumentaba el riesgo de presentar RGP en los primeros 3 meses de vida; sin embargo, al incluir el tipo de lactancia en el modelo, este efecto se atenuaba, dejando de ser significativo (26).

En el estudio ABCD (*Amsterdam Born Children and their Development*), que incluyó 1684 parejas madre-hijo, un bajo nivel educacional materno se asoció con mayor riesgo de RGP en el primer año de vida de forma significativa. Al realizar un modelo de análisis de ruta, vieron que la relación entre bajo nivel educacional materno y RGP se explicaba parcialmente por el consumo de tabaco materno, la duración del lactancia materna, la edad materna y el IMC pregestacional (80).

En el estudio BeeBOFT, que incluyó 2513 parejas madre-hijo, se observó también que un bajo nivel educacional materno se asoció con mayor riesgo de RGP de 0 a 6 meses. Sin embargo, al ajustar por peso al nacimiento, edad gestacional y duración de lactancia materna, esta asociación deja de ser significativa (81).

En el estudio GECKO se analizó la asociación entre el rápido crecimiento en los primeros 2 años de vida y el nivel socioeconómico, teniendo en cuenta las variables ingresos anuales y nivel educacional materno. No obtuvo asociación significativa en ninguno de los periodos estudiados con los ingresos anuales. Sí se observó una asociación significativa entre el nivel de educación alto de la madre y el rápido crecimiento de los 12 a los 24 meses, sin embargo, esta asociación no se obtuvo en los primeros 12 meses de vida (23).

En el estudio llevado a cabo en la cohorte TBCS, las madres del grupo RGP de 0-2 años presentaron menor nivel educacional pero no hubo diferencias en los ingresos mensuales familiares (6). En el estudio llevado a cabo en la cohorte española CALINA (Crecimiento y Alimentación en la Infancia en Niños Aragoneses), que incluyó 862 niños,

las madres del grupo RGP de 0-6 meses también presentaron menor nivel educacional (16).

En el estudio NOURISH se analizó también la asociación entre el rápido crecimiento en los primeros 4-7 meses de vida y el bajo nivel educacional materno, sin encontrarse una asociación significativa (28). Ocurre lo mismo en la cohorte H<sup>2</sup>GS, donde no se encontró asociación entre el nivel educacional de los padres y la RGP en los primeros 12 meses de vida (10). En un metaanálisis reciente tampoco se encontró asociación entre el nivel educacional materno y la RGP en el primer año de vida (17).

El bajo nivel socioeconómico se ha relacionado en la literatura con peor estilo de vida, mayor porcentaje de madres fumadoras, menor duración de lactancia materna, además de mayor porcentaje de bajo peso y prematuridad al nacimiento. Por tanto, parece que el bajo nivel socioeconómico aumenta el riesgo de RGP en los primeros meses de vida, debido en gran parte a estos factores mencionados.

### ***3.1.11. Índice de masa corporal paterno***

La relación entre el rápido crecimiento infantil y el IMC paterno no está clara, la bibliografía existente al respecto muestra resultados diversos.

En el estudio CALINA, llevado a cabo en una cohorte de 862 niños, no hubo diferencias en la media de IMC paterno entre el grupo de RGP de 0-6 meses y el grupo de crecimiento normal (16).

Sin embargo, en el estudio EDEN, se observó una asociación positiva significativa entre la obesidad paterna y la velocidad de ganancia de peso en los primeros 3 meses (64). En el estudio H<sup>2</sup>GS, llevado a cabo en 1780 sujetos, también se vio que mayor IMC paterno aumenta el riesgo de RGP de 0 a 3 meses y de 0 a 6 meses (10).

Por otro lado, en el estudio GECKO, mayor IMC paterno se asoció de forma negativa con el aumento de *z-score* de peso en el periodo de los 6 a los 12 meses (23).

Por tanto, son necesarios más estudios para clarificar el efecto de las variables antropométricas del padre sobre el RGP en los primeros meses de vida.

### ***3.1.12. Crecimiento intrauterino retardado***

El crecimiento intrauterino retardado (CIR) se define como una restricción del crecimiento fetal por debajo del crecimiento potencial. Se basa en mínimo dos mediciones ecográficas, teniendo en cuenta peso fetal estimado y circunferencia abdominal, y en el

## Introducción

*doppler* de la arteria umbilical. Existe una gran variabilidad en las tablas empleadas para las mediciones, aunque las más extendidas son las de Figueras *et al.* (82). La prevalencia se encuentra en torno al 10%; sin embargo, hay que tener en cuenta que es una entidad infradiagnosticada, según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) las tasas actuales de detección ecográfica de CIR no son buenas, siendo de un 50% en el CIR precoz y del 20% en CIR tardío (83).

Se han descrito múltiples causas, maternas, placentarias y fetales, que pueden favorecer el crecimiento intrauterino retardado. El CIR precoz, diagnosticado antes de las 34 semanas, es debido la mayoría de las veces a causas fetales como cromosomopatías, malformaciones congénitas o infecciones, y su pronóstico suele ser grave. Mientras que el CIR tardío, diagnosticado a partir de la semana 34, suele ser debido a causas maternas, como consumo de tabaco o hipertensión, y placentarias, como la insuficiencia placentaria, y suele tener mejor pronóstico (83,84).

Numerosos estudios han demostrado que el crecimiento intrauterino retardado se asocia a *catch-up* postnatal (85–88). La explicación a la RGP tras un crecimiento intrauterino retardado se basa en la “Hipótesis del fenotipo ahorrativo” propuesta por Barker (43). Esta teoría defiende que ante un ambiente intraútero adverso, con restricción de nutrientes y oxígeno, el feto sufre una reprogramación del estatus endocrino-metabólico durante la ventana crucial de plasticidad del desarrollo, para así obtener energía y aumentar su supervivencia. Va a haber un menor aporte energético y de nutrientes a órganos que no son esenciales (músculo, hígado, etc.) y mayor a órganos esenciales (cerebro). Esto va a dar lugar a una predisposición en el futuro de síndrome metabólico por varios mecanismos: modificaciones epigenéticas que provocan aumento del apetito y de la adipogénesis, alteración de la homeostasis de la insulina con resistencia de órganos periféricos a esta hormona, y modificaciones vasculares, que conllevan daño vascular (40). Tras el paso a la vida extrauterina, en la que ya no existe una restricción de aporte de nutrientes, unido a la programación metabólica patológica, va a suponer un periodo de rápida ganancia de peso o *catch-up*, cuyo objetivo es alcanzar la trayectoria de su trayectoria genética (87,88).

Aunque gran parte de los niños diagnosticado de CIR van a ser PEG al nacimiento, algunos de ellos van a presentar un peso adecuado a su edad gestacional (AEG); el CIR se relaciona de forma independiente con presentar *catch-up* postnatal(4). Un estudio llevado a cabo en un hospital terciario de Alemania en 740 niños mostró que aquellos niños con CIR, independientemente de su peso al nacimiento, tuvieron mayor riesgo de

presentar *catch-up* en los primeros 3 años de vida(86). En el estudio FLAG (*Fetal Longitudinal Assessment of Growth*), realizado en 156 niños de un hospital de Melbourne, se vio que presentar CIR, independientemente del peso al nacimiento, aumentaba el riesgo de *catch-up* en el primer año de vida (87).

En un estudio llevado a cabo en la cohorte española GROWIN (*GROWth declining Newborns*), que incluyó 966 sujetos, encontró que aquellos niños AEG con CIR tenían más riesgo de presentar RGP en los primeros 3 meses de vida que aquellos niños AEG que no habían sufrido CIR (88).

Por tanto, el crecimiento intrauterino retardado es un factor de riesgo importante para el desarrollo de RGP postnatal. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en la actualidad es una entidad que está infradiagnosticada.

### **3.1.13. Ácidos grasos maternos y fetales**

La exposición de nutrientes intraútero va a influir en el crecimiento postnatal y se ha sugerido que el estatus de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL) prenatal puede tener un papel importante (89). Sólo un pequeño porcentaje de los AGPI-CL son sintetizados por el feto y la placenta, por lo que su principal fuente es la dieta materna (90). La placenta es un órgano clave en la transferencia de nutrientes materno-fetal, su funcionalidad va a ser clave en los niveles de AGPI-CL que pasen al feto (90,91). Se han comunicado alteraciones en el transporte de ácidos grasos utilizando marcador con isótopos estables y en la expresión de proteínas de transporte de ácidos grasos en el tejido placentario en mujeres obesas y con diabetes gestacional (91,92) que puede repercutir en los niveles de AGPI-CL en el feto. También se han encontrado afectados los transportadores placentarios de ácidos grasos en el crecimiento intrauterino retardado (93).

Encontramos un estudio reciente que analizó el perfil de ácidos grasos materno y fetal y su relación con la RGP postnatal, llevado a cabo en 50 madres y 27 niños. Se observó una asociación significativa entre la rápida ganancia de peso en los primeros 6 meses de vida y un perfil de ácidos grasos en sangre de cordón caracterizado por niveles elevados de ácidos grasos saturados (AGS), niveles bajos de AGPI y AGPI-CL n-6, y una tendencia a niveles bajos de AGPI-CL n-3. No se observó asociación entre RGP y el perfil de ácidos grasos materno en semana 26. Tampoco se vio asociación entre la expresión génica de los transportes de ácidos grasos placentarios y RGP, pero sí se relacionó con el crecimiento de los pliegues cutáneos (89).

Por tanto, el perfil de ácidos grasos en sangre de cordón parece relacionarse con la RGP en los primeros meses de vida si atendemos a los resultados de este primer trabajo. Sin embargo, son necesarios más estudios para confirmar estos hallazgos.

### **3.1.14. Tipo de parto**

Existen numerosos trabajos que relacionan la obesidad infantil con el parto por cesárea(6,11); sin embargo, son pocos los artículos que estudian la asociación entre el tipo de parto y el riesgo de RGP y los resultados son variables.

Se ha propuesto en varios trabajos que el parto por cesárea aumentaría el riesgo de obesidad infantil y RGP, debido a que estos niños presentan una microbiota diferente a la habitual debido a que no atraviesan el canal del parto y esta microbiota les predispone a una programación inmunológica y metabólica patológica (11,94,95). Sin embargo, hay que tener en cuenta que hay otros factores que pueden influir en la microbiota como el uso de antibióticos o el tipo de lactancia.

En el estudio llevado a cabo por Pesch *et al.* no se encontró asociación entre el modo de parto y el presentar RGP en los primeros 6 meses de vida (27). En el estudio llevado a cabo en la cohorte TBCS no hubo diferencias en el modo de partos entre el grupo RGP de 0-2 años y el grupo control (6).

En el estudio llevado a cabo por Mueller *et al.* en la cohorte Nuture Study, con 563 parejas madre-hijo, se observó que los niños nacidos por cesárea presentaban mayor incremento de *z-score* de relación peso/talla en el primer año de vida con respecto a los nacidos mediante parto vaginal, que ya se evidenciaba desde los primeros 3 meses. Además, los niños nacidos por cesárea presentaron además mayor *z-score* de relación peso/talla y suma de pliegues cutáneos a los 12 meses (94).

Por otro lado, un trabajo llevado a cabo en la India, en la cohorte MAASTHI (*Maternal antecedents of adiposity and studying the transgenerational role of hyperglycaemia and insulin*) que incluía 638 parejas madre-hijo, la cesárea electiva se relacionó con una discreta restricción del crecimiento durante el primer año de vida. Sin embargo, los autores comentan que estos datos solo pueden ser extrapolables a los países en vías de desarrollo y además es necesario confirmar esta asociación en futuros estudios (96).

Por tanto, aunque algún estudio relaciona el parto por cesárea con un aumento del riesgo de RGP, la mayoría de los estudios no encuentran una asociación significativa.

## 3.2. POSTNATALES

### 3.2.1. Sexo

El sexo masculino se erige como uno de los factores de riesgo para presentar una rápida ganancia de peso en los primeros meses de vida, numerosos trabajos apoyan esta asociación (17). Ya desde el periodo prenatal existen diferencias entre sexos en relación con la expresión de proteínas y genes en la placenta, así como biomarcadores de la función placentaria que, ante un ambiente intraútero adverso, van a hacer que las niñas tengan mayor capacidad adaptativa mientras que los niños van a sufrir un crecimiento intrauterino retardado (17,97). Además, en la etapa postnatal, el sexo masculino es más vulnerable a los cambios ambientales y nutricionales (97,98). Estos mecanismos podrían explicar por qué el sexo masculino presentar mayor riesgo de RGP en los primeros meses de vida, aunque no está del todo claro que ocurra este fenómeno.

Un metaanálisis publicado en 2022, que recoge 7 cohortes de Australia y Nueva Zelanda, mostró que los niños tenían más riesgo de presentar rápida ganancia de peso en el primer año de vida que las niñas (17).

En el estudio GECKO, el sexo femenino se asoció con un descenso del *z-score* de peso en el intervalo de 0 a 6 meses; sin embargo, esta asociación no fue significativa a partir de los 6 meses (23). En el estudio realizado por Pesch *et al.* se encontró una asociación positiva entre sexo masculino y RGP en los primeros 6 meses de vida (27).

En la cohorte NOURISH se observó que el sexo masculino aumentaba riesgo de RGP de 0 a 4/7 meses (28). En la cohorte EDEN el sexo masculino también actuaba como factor de riesgo para presentar RGP en los primeros 3 meses de vida (64). En el estudio realizado por Kramer *et al.* también se encontró una asociación positiva entre el sexo masculino y la rápida ganancia de peso en los primeros 3 meses de vida (53). En el estudio llevado a cabo por Tincu y *et al.*, que incluyó 148 niños, se observó que el sexo masculino aumentaba el riesgo de RGP en el primer año de vida (99).

Sin embargo, en algunos trabajos no se han encontrado estas diferencias entre sexos. En la cohorte CALINA no se observaron diferencias entre sexos de 0-6 meses ni de 6-12 meses, pero de 0-12 meses los niños presentaron mayor porcentaje de RGP que las niñas(16,100). En la cohorte china TBCS, no observaron diferencias en el porcentaje de sexos entre el grupo RGP y el grupo control (6).

Por tanto, existe controversia sobre si el sexo masculino supone un factor de riesgo para el desarrollo de RGP en los primeros meses vida.

### 3.2.2. *Edad gestacional*

La edad gestacional es uno de los factores que va a influir en la aparición de RGP en los primeros meses de vida. A menor edad gestacional se ha observado mayor riesgo de presentar RGP, tanto en estudios realizados en prematuros y recién nacidos a término (17), como en estudios realizados sólo en recién nacidos a término (23,27).

La presencia de *catch-up* es más frecuente en prematuros, esto es debido a que muchas veces la causa de prematuridad es una situación de desnutrición intraútero (por ejemplo, por insuficiencia placentaria), que va a dar lugar a un crecimiento intrauterino retardado y prematuridad. Por otro lado, van a estar expuestos a estímulos y situaciones de estrés fuera del útero debido a su nacimiento anticipado, que van a conllevar también a una situación de desnutrición extrauterina. Todo esto va a dar lugar a una programación del organismo del niño de “ahorro de energía”(4,101). Además, estos niños habitualmente reciben una alimentación más agresiva, con mayor porcentaje de alimentación con fórmula artificial, que va a contribuir a la aparición de RGP (102,103).

Aunque el *catch-up* en prematuros se ha relacionado con mejores resultados en el neurodesarrollo (101), se ha visto que también conlleva una programación metabólica patológica aumentando el riesgo de obesidad infantil y síndrome metabólico en el adulto (103,104); por ello es necesario alcanzar un equilibrio adecuado en la ganancia de peso en estos niños.

En el estudio GECKO, a mayor edad gestacional disminuía la probabilidad de presentar rápido crecimiento en los primeros 6 meses de vida, pero esta asociación no fue significativa en periodos posteriores (23). En el estudio llevado a cabo por Pesch *et al.*, mayor edad gestacional también se relacionó con menor riesgo de presentar RGP en los primeros 6 meses de vida (27). En el estudio EDEN, mayor edad gestacional se asoció con menor velocidad de crecimiento de 0 a 3 meses (64).

Estos resultados se confirman en el metaanálisis llevado a cabo en 2022, en el que se observa que mayor edad gestacional actúa como factor protector del rápido crecimiento en los primeros 12 meses de vida (17).

En conclusión, la edad gestacional es un factor que influye en la rápida ganancia de peso en los primeros meses de vida; a menos edad gestacional, mayor riesgo de presentar RGP.

### **3.2.3. *Peso al nacimiento***

El peso al nacimiento es uno de los factores más conocidos que influyen en la aparición de rápida ganancia de peso en los primeros meses de vida. La mayoría de los trabajos muestran que, a menor peso al nacimiento, existe mayor probabilidad de presentar RGP.

Otro factor de riesgo para RGP es el hecho de ser pequeño para la edad gestacional. Se habla de PEG cuando el peso al nacimiento está por debajo del percentil 10, aunque otros autores prefieren utilizar el punto de corte del percentil 3. Actualmente no existe un consenso de qué definición se debe emplear, pero parece que el punto de corte del percentil 10 es el más utilizado (4).

El hecho de ser PEG al nacimiento se ha propuesto como un reflejo de haber sufrido un crecimiento intrauterino retardado. Por ello, se sospecha que estos niños hayan podido sufrir una situación de desnutrición intraútero con su consecuente programación metabólica patológica (hipótesis del fenotipo ahorrativo), que va a favorecer el desarrollo de RGP postnatal (17,27). Además, un bajo peso al nacimiento se ha visto que fomenta que los padres sobrealimenten a estos niños y tiendan a dar más leche de fórmula, por la errónea percepción de que necesitan más calorías (27,87,105).

En el estudio NOURISH, presentar un bajo peso al nacimiento aumentaba el riesgo de rápida ganancia de peso en los primeros 4/7 meses de vida(28). En el estudio GECKO en los primeros 12 meses de vida, mayor peso al nacimiento se asoció con menor riesgo de rápida ganancia de peso en los primeros 12 meses; sin embargo, en periodos posteriores esta asociación ya no fue significativa (23). En el trabajo de Tincu, aquellos niños con peso menor 3,1 kg presentaron mayor riesgo de RGP en el primer año de vida que aquellos con un peso mayor 3,1 kg (99). En el estudio CALINA, el grupo RGP de 0 a 6 meses presentó menor peso al nacimiento y mayor porcentaje de niños clasificados como PEG que el grupo control (16). En el metaanálisis llevado a cabo en 2022, un mayor peso al nacimiento disminuía el riesgo de presentar rápida ganancia de peso en el primer año de vida (17).

En conclusión, el peso al nacimiento es un factor determinante para el desarrollo de RGP en los primeros meses de vida. Menor peso al nacimiento o el hecho de ser PEG aumentan el riesgo de RGP.

### 3.2.4. *Lactancia*

El **tipo de lactancia** influye de forma significativa en el rápido crecimiento en la primera infancia. Existen numerosos estudios publicados hoy en día que relacionan la lactancia artificial con una rápida ganancia de peso en los primeros años de vida, incluso esta relación ya se observa en los primeros meses (16,23,28). Por otro lado, la lactancia materna ha demostrado tener un efecto protector frente a esta rápida ganancia de peso (10,17).

En el estudio CALINA, se vio que el tipo de lactancia influía de forma significativa en la trayectoria de ganancia de *z-score* de peso e IMC en los primeros tres meses de vida, siendo mayor en los niños alimentados con fórmula artificial en comparación con aquellos con lactancia mixta o lactancia materna exclusiva. Sin embargo, al estudiar la asociación entre rápida ganancia de peso y lactancia artificial ajustando por covariables, esta no fue significativa (16).

En el estudio GECKO, tanto la lactancia mixta como la lactancia artificial se asociaron de forma significativa con la rápida ganancia de peso en los primeros seis meses de vida en comparación con la lactancia materna exclusiva, sin embargo, esta asociación no fue significativa entre los 6 y 12 meses de vida (23). En la cohorte NOURISH, la lactancia artificial en comparación con la lactancia materna y la lactancia mixta aumentaba de forma significativa el riesgo de presentar rápida ganancia de peso en los primeros 4-7 meses de vida (28). En el trabajo realizado por Tincu, la lactancia artificial con respecto a la lactancia materna aumentaba el riesgo de RGP en el primer año de vida (99).

El estudio H<sup>2</sup>GS encontró una asociación positiva entre lactancia artificial y rápida ganancia de peso a los 3 meses y a los 6 meses, mientras que mostró una asociación negativa entre lactancia materna exclusiva y la rápida ganancia de peso en estos mismos periodos (10). En un metaanálisis reciente se vio que los niños alimentados con lactancia materna durante 6 meses o más, también tenían menor riesgo de presentar RGP en el primer año de vida (17).

La **duración de la lactancia materna** también va a influir sobre el riesgo de desarrollar RGP, varios estudios han demostrado que una mayor duración de lactancia materna se asocia con menor riesgo de RGP. En el estudio realizado en la cohorte *Bassett Mothers Health Project*, que incluyó 595 sujetos, se vio que una menor duración de lactancia materna exclusiva (< 2 meses) favorecía el riesgo de desarrollar RGP en los

primeros 2 años de vida frente a una mayor duración (106). En otro estudio realizado en la cohorte *UK Millenium Cohort*, que incluyó a 10533 sujetos, una duración de lactancia materna igual o mayor a 4 meses frente una duración menor de 4 meses disminuía de forma significativa el riesgo de presentar RGP de 0 a 3 años (107).

Uno de los motivos por los que se piensa que la lactancia materna tiene un efecto protector frente a la lactancia artificial es la **composición de la leche**. Por un lado, la lactancia materna se caracteriza por menor contenido proteico y calórico que las fórmulas artificiales (17,108,109). En el estudio llevado a cabo en la cohorte *DARLING (Davis Area Research on Lactation, Infant Nutrition and Growth)*, se compararon niños con lactancia materna versus niños con lactancia artificial, mostrando que el aporte energético y proteico era mayor en el grupo de fórmula artificial y que además este grupo presentaba una ganancia de peso mayor en el primer año de vida (110). En un estudio reciente, se compararon varias fórmulas con diferente aporte proteico, mostrando que aquellas con alto contenido proteico se asociaban con un rápido crecimiento en los primeros 3 meses de vida (111).

Además, la lactancia materna aporta otros factores no-nutritivos bioactivos, como prebióticos y probióticos, que ayudan a desarrollar una microbiota saludable; otros componentes de tipo inmunológico, que tienen efecto antiinflamatorio; y factores hormonales, que ayudan a regular el apetito y el metabolismo del niño, protegiendo al niño frente al desarrollo de RGP (112).

Otro de los mecanismos por lo que la lactancia materna actuaría como factor protector del RGP frente a la lactancia artificial, es el modo de administración y las prácticas de alimentación de los padres (10,28,108).

La lactancia materna suele administrarse al pecho y a demanda, lo que permite una autorregulación del apetito y de la ingesta energética por parte del niño. Sin embargo, la lactancia artificial suele darse en biberón y de forma pautada, lo que va a impedir una autorregulación por parte del niño y un mayor riesgo de sobrealimentación (16,17,28,108).

Varios estudios demuestran que la **lactancia pautada versus a demanda** aumenta el riesgo de RGP. En el estudio *NOURISH*, se vio que una alimentación pautada con respecto a una alimentación a demanda se asoció con mayor riesgo de RGP en los primeros 4-7 meses de vida (28). En otro estudio llevado a cabo en 148 niños, también se

## Introducción

observó que la lactancia pautada con respecto a la lactancia a demanda aumentaba el riesgo de RGP en el primer año de vida (99).

El **uso de biberón** para la alimentación del niño, independientemente del tipo de leche, va a aumentar el riesgo de RGP. En el estudio IFPS-II (*Infant Feeding Practice Study II*), que incluyó a 1899 sujetos, se observó que los niños alimentados con biberón con respecto a los alimentados al pecho ganaban más peso, ya fuera con lactancia materna exclusiva o leche de fórmula; teniendo en cuenta solo los niños alimentados con lactancia materna predominante, se observó una asociación positiva entre la ganancia de peso y un mayor porcentaje de alimentación mediante biberón (6). En el estudio llevado a cabo en la cohorte H<sup>2</sup>GS, se observó que la nutrición con biberón en los primeros 3 y 6 meses de vida aumentaba el riesgo de RGP en este periodo (10).

En conclusión, la lactancia materna frente a la lactancia artificial y una mayor duración de ésta protegen frente al desarrollo de RGP. Mientras que modos de administración de la lactancia como el uso de biberón y tomas pautadas, aumentan el riesgo de RGP.

### **3.2.5. Introducción de la alimentación complementaria**

La bibliografía sobre la influencia de la introducción de la alimentación complementaria y la rápida ganancia de peso es variada. Mientras que algunos trabajos apoyan que una introducción precoz (antes de los 4 meses) aumenta el riesgo de rápido crecimiento (99,113), otros trabajos no encuentran esta relación (23,28).

En el estudio llevado a cabo por el grupo de Ong en una cohorte inglesa compuesta por 881 sujetos de 4 meses de edad, se observó que aquellos niños alimentados con fórmula que introdujeron precozmente la alimentación complementaria presentaban una mayor ingesta energética y esta mayor ingesta energética se asoció con una rápida ganancia de peso en los primeros 2 años de vida; sin embargo, esto no ocurría en los niños alimentados con lactancia materna exclusiva (114). Posteriormente, Iguacel *et al.* realizaron un estudio en una cohorte española compuesta por 203 sujetos de 9 meses, en el que observaron que los niños con lactancia materna tomaban menos cereales y menor alimentación complementaria total con respecto a los de lactancia artificial, y esto se asoció con un menor riesgo de aumento de peso entre los 6 y los 12 meses de vida (115).

En el estudio realizado por Tincu *et al.* en una cohorte que incluyó a 148 niños, se observó que una introducción precoz de la alimentación complementaria aumentaba el

riesgo de rápida ganancia de peso en el primer año de vida (99). En el estudio GIS (*Greenlight Intervention Study*), que incluía a 469 sujetos, se vio que el retraso en la introducción alimentaria más allá de los 4 meses suponía un factor protector para la rápida ganancia de peso en el primer año de vida (113).

Sin embargo, en algunos estudios no se ha encontrado dicha asociación. En el estudio llevado a cabo en la cohorte NOURISH, la introducción de la alimentación complementaria precoz no se relacionó con aumento del riesgo de rápida ganancia de peso en los primeros 4-7 meses de vida (28). En el estudio llevado a cabo en la cohorte GECKO, tampoco se encontró esta asociación entre la introducción precoz y la rápida ganancia de peso en los primeros 6 meses de vida (23). En el estudio *UK Millenium Cohort Study* tampoco se encontró una asociación significativa entre la introducción precoz de la alimentación complementaria y la RGP de 0 a 3 años (107).

Por tanto, no está claro si la introducción precoz de la alimentación complementaria favorece la RGP, son necesarios más estudios que lo confirmen.

### **3.2.6. Patrón de sueño**

La alteración de los patrones de sueño-vigilia se ha asociado con la obesidad infantil en literatura(11); sin embargo, su relación con la rápida ganancia de peso apenas ha sido estudiada. Además, los estudios disponibles se basan la mayoría en cuestionarios de sueño para valorar estos patrones.

En el estudio LoTis (*Longitudinal Twin Study*), que incluyó a 186 niños, se analizó la relación del sueño a los 6 meses en hermanos gemelos, estudiado mediante el Breve Cuestionario de Sueño (BISQ), y la rápida ganancia de peso de los 6 a los 18 meses, observándose un mayor riesgo en aquellos niños con sueño insuficiente (116). Petrov y su equipo también analizaron en 126 lactantes la relación del patrón del sueño al mes de vida, estudiado con el cuestionario BISQ, y la rápida ganancia de peso en los primeros 6 meses, presentando menor riesgo aquellos niños que realizaban 5 o más “siestas” con respecto a los que realizaban menos de 5 (37).

En la cohorte CHILD-SLEEP (n=1679) se analizó la relación de la duración del sueño, estudiada mediante el cuestionario BISQ, en diferentes momentos en los primeros 2 años, con el *z-score* de peso y talla a los 2 años. Además, en un subgrupo (n=350) se midió el sueño por actigrafía a los 8 meses. Una duración corta del sueño a los 3 meses se relacionó con mayor *z-score* de peso y talla a los 24 meses y un mayor aumento de *z-score* de peso y talla de los 3 a los 24 meses. La duración de sueño corta, medida mediante

## Introducción

actigrafía a los 8 meses, se asoció a un mayor riesgo de *z-score* de peso y talla a los 24 meses, pero no se asoció de forma significativa al cambio de *z-score* de peso y talla en los diferentes periodos estudiados (117).

Por tanto, son necesarios más estudios para conocer la influencia del sueño sobre la RGP en los primeros meses de vida. Además, sería recomendable que estos trabajos utilizaran sensores de temperatura y actividad, que aportarían información más objetiva que los cuestionarios de sueño (118).

### 3.2.7. Microbiota

Algunos estudios han demostrado la relación entre la composición de la microbiota con la obesidad infantil; sin embargo, pocos son los trabajos que analizan la asociación con la RGP en la infancia precoz y los resultados publicados son heterogéneos. Además, hay que tener en cuenta que la microbiota intestinal en los primeros meses de vida está influenciada por numerosos factores, como el modo de parto, el tipo de lactancia o la exposición perinatal a antibióticos (119,120).

En un estudio realizado en 330 lactantes se observó una correlación positiva entre el incremento del IMC de 9-18 meses y el aumento de *Clostridia* productora de ácidos grasos de cadena corta (*Clostridium leptum*) y *Eubacterium halil*, coincidiendo con el abandono de la lactancia materna y el inicio de la alimentación complementaria. Sin embargo, en el periodo de 0 a 9 meses no se encontró ninguna relación entre la microbiota y los cambios de *z-score* de peso o IMC (119).

Por otro lado, un estudio realizado en 226 pacientes encontró que los niños con RGP en los primeros 2 años de vida presentaban una microbiota oral similar a la encontrada en adultos obesos, caracterizada por menor alfa-diversidad (diversidad de especies dentro de un área concreta) y mayor ratio *Firmicutes:Bacteroidetes*. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la microbiota intestinal (121).

Recientemente, Alderete *et al.* llevaron a cabo un estudio en 132 lactantes, en el que se observó una asociación positiva entre la alfa-diversidad y el enriquecimiento de la microbiota intestinal y la rápida ganancia de peso en los primeros 12 meses de vida. Aquellos niños con *catch-up* presentaban una maduración precoz de la microbiota intestinal, con mayor presencia de *Acinetobacter*, *Collinsella*, *Enterococcus*, *Neisseria* y *Parabacteroides*, más parecida a la microbiota del adulto (122).

En 2021, Carney *et al.* realizaron un estudio en un subgrupo de 30 niños de la cohorte INSIGHT (*Intervention Nurses Start Infants Growing on Healthy Trajectories*),

en la que se analizó el microtranscriptoma (pequeñas moléculas de ARN no codificantes que regulan la expresión génica a nivel postranscripcional) humano intestinal, la actividad de la microbiota intestinal y el crecimiento en los primeros 12 meses de vida. Con respecto a la actividad transcripcional de ARN de la microbiota intestinal, *Clostridia* y *Burkholderia* fueron las que mostraron mayor asociación con el crecimiento infantil. Además, se encontraron hasta 10 asociaciones significativas entre las transcripciones microbianas y los microtranscriptomas humanos asociados al crecimiento. Sin embargo, el crecimiento del niño no se relacionó de forma significativa con la alfa-diversidad de la microbiota, como ocurría en otros estudios(46).

En conclusión, parece que la microbiota puede tener un papel en el desarrollo del RGP en los primeros meses de vida, pero son necesarios más estudios que analicen esta asociación.

### 3.2.8. Genética

Estudios recientes, entre los que se incluyen varios metaanálisis, han observado un componente genético en la presencia de una rápida ganancia de peso en la infancia y su relación a largo plazo con obesidad. La mayor parte de estos metaanálisis son estudios de asociación de genoma completo y las muestras empleadas para el análisis provienen de sangre de cordón o sangre periférica.

En 2014 se publica el primer metaanálisis, que incluye 4 estudios europeos con un total de 3031 sujetos, en el que se analizó la relación entre los cambios antropométricos anuales en los primeros 5 años de vida y un *score* combinado de 16 alelos de riesgo (polimorfismos de nucleótidos únicos, SNPs) para obesidad en la infancia posterior y en la etapa adulta. Cambios positivos en el peso, la talla y el IMC se asociaron con un *score* mayor, es decir con una mayor susceptibilidad para el desarrollo de obesidad en el futuro. También se observó una asociación positiva con la masa grasa y magra (123).

En 2019 se llevó a cabo un estudio de genoma completo en la cohorte *Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study*, que incluyó a 5235 sujetos. Se detectaron SNPs en 5 loci independientes que se asociaron de forma significativa con los cambios positivos de IMC durante las fases tempranas del crecimiento: SNPs en *LEPR* a los 6 meses, *ADCY3* al año, *LCORL* y *LEPR* al año y medio y *FTO* a los 7 años. La asociación más fuerte se encontró con el SNPs en *LEPR*, observándose ya desde los 3 meses, con un pico a los 6-12 meses y un descenso de la asociación a partir de los 5 años de vida. *LEPR* y

## Introducción

*LEP* están involucrados en las vías de la señalización de la leptina y relacionados con la obesidad en la infancia y en la etapa adulta (124).

Ese mismo año se llevó a cabo un metaanálisis de estudio de asociación de genoma completo, que incluyó un total de 16 estudios (n= 23750 sujetos), en el que se analizaron los SNPs asociados con las tendencias de crecimiento en la infancia según IMC. En la etapa de pico adiposo (9 meses), se detectó un SNP en el loci *LEPR/LEPROT* asociado de forma significativa con el aumento de IMC en la infancia, pero no en la etapa adulta, a diferencia de lo observado en estudios previos. En la etapa de rebote adiposo (5-6 años), se detectaron 3 SNPs en *TAF2B*, *FTO* y *GNPDA2*, que se asociaron con el IMC y la adiposidad tanto en la infancia como en la etapa adulta. Los resultados de este último estudio apoyarían una composición genética diferente del pico de IMC en la infancia, pero son necesarios más estudios que confirmen estos hallazgos (45).

Se deduce de estos trabajos que existe una base genética para el rápido crecimiento en la infancia y el desarrollo de obesidad en el futuro. Sin embargo, son necesarios más estudios para confirmar estos hallazgos.

Como hemos visto, son numerosos los factores sociodemográficos prenatales y postnatales que pueden influir en la RGP en los primeros meses de vida recogidos en la literatura publicada y que se resumen en la siguiente Tabla 1. Sin embargo, estos factores solo explican una pequeña parte de la RGP y son necesarios más estudios para entender la fisiopatología completa de este crecimiento patológico temprano y sus efectos a largo plazo.

Tabla 1. Factores sociodemográficos prenatales y postnatales que influyen sobre la rápida ganancia ponderal.

FACTOR	ESTUDIO	N	DEFINICIÓN RGP	RANGO EDAD	EFEECTO	RESULTADOS RELEVANTES
<b>IMC pregestacional</b> (↑)	Heerman et al. 2014	499	$\Delta$ z-score relación peso/talla	0-1 año	+	
	Küpers et al. 2015 (GECKO)	2475	$\Delta$ z-score peso y relación peso/talla	1-6-12-24 meses	NS	
	Jin et al. 2016	826	$\Delta$ z-score peso e IMC	0-3 años	+	
	Subhan et al. 2017 (APrON)	600	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-3 meses	NS	
	Montazeri et al. 2018 (INMA)	2251	$\Delta$ z-score IMC	0-4 años	+	RRR=51.77; IC 95%: 1.07-2.91
	Hu et al. 2019 (CANDLE)	1425	$\Delta$ z-score IMC	0-4 años	+	aRR=1.96; IC 95%: 1.36–2.83
	Lindholm et al. 2020 (H <sup>2</sup> GS)	1780	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-3-4-6-12 meses	NS	
	Zheng et al. 2022 (MA)	4542	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-1 año	NS	
<b>Excesiva ganancia de peso en el embarazo</b>	Regnault et al. 2010 (EDEN)	1418	$\Delta$ peso gramo/día	0-3 meses	NS	
	Heerman et al. 2014	499	$\Delta$ z-score relación peso/talla	0-1 año	NS	
	Küpers et al. 2015 (GECKO)	2475	$\Delta$ z-score peso y relación peso/talla	0-2 años	NS	
	Jin et al. 2016	826	$\Delta$ z-score peso e IMC	0-3 años	+	
	Subhan et al. 2017 (APrON)	600	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-3 meses	+	$\beta = 1.9$ , IC 95% = 1.15–3.16
	Montazeri et al. 2018 (INMA)	2251	$\Delta$ z-score IMC	0-4 años	+	RRR=52.14; IC 95%: 1.53-2.97
	Hu et al. 2019 (CANDLE)	1425	$\Delta$ z-score IMC	0-4 años	+	aRR=1.71, IC 95%: 1.13–2.58
	Lindholm et al. 2020 (H <sup>2</sup> GS)	1780	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-3-4-6-12 meses	+	0-3/4m: OR=1.02; IC 95%: 1.01, 1.04

## Introducción

<b>Diabetes gestacional</b>	Parker et al. 2011 (Project Viva)	690	$\Delta$ z-score relación peso/talla	0-6 meses	-	$\beta=-0.50$ , IC 95% =-0.88, -0.11
	Kramer et al. 2014	340	$\Delta$ z-score peso >0.5 DE (categórica)	0-3 meses	NS	
	Küpers et al. 2015 (GECKO)	2475	$\Delta$ z-score peso y peso/talla	1-6-12-24 meses	NS	
	Logan et al. 2016	86	$\Delta$ z-score peso	0-3 meses	+	Aumento z-score peso: DG $0.62\pm 1.08$ vs control $0.05\pm 0.95$ , $p=0.02$
	Montazeri et al. 2018 (INMA)	2251	$\Delta$ z-score IMC	0-4 años	NS	
	Hu et al. 2019 (CANDLE)	1425	$\Delta$ z-score IMC	0-4 años	NS	
	Pesch et al. 2019	4626	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-6 meses	NS	
	Lindholm et al. 2020 (H <sup>2</sup> GS)	1780	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-3-4-6-12 meses	NS	
<b>Hipertensión gestacional y preeclampsia</b>	Küpers et al. 2015 (GECKO)	2475	$\Delta$ z-score peso y relación peso/talla	0-6-12-24 meses	NS	
	Gow et al. 2021	382	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-6 meses	NS	
	Ushida et al. 2022	5144	$\Delta$ z-score peso	0-1,5-3 años	+	HG: Niños $\beta=0.17$ , IC 95%=0.05-0.30; Niñas $\beta=0.27$ , IC 95%=0.14-0.39
	Huang et al. 2022 (TBCS)	2420 0	$\Delta$ peso en kg	0-12-24-36-66 meses	+	Ganancia peso (kg): 0-24m: 9.25 vs 9.58, 0-36m: 11.82 vs 12.14; 0-66m: 17.41 vs 18.29; $p<0.01$ . Obesidad: 36m: OR 1.23; 66m: OR 1.54; AOR NS.
	Gow et al. 2023 (P4)	325	$\Delta$ z-score peso	0-2 años	+ / NS	PE: $\beta=0.35$ , IC 95%=0.03-0.66 / HG: NS.
<b>Edad materna</b>	Kramer et al. 2014	340	$\Delta$ z-score peso >0.5 DE (categórica)	0-3 meses	NS	
	Küpers et al. 2015 (GECKO)	2475	$\Delta$ z-score peso y relación peso/talla	0-2 años	NS	
	Montazeri et al. 2018 (INMA)	2251	$\Delta$ z-score IMC	0-4 años	NS	
	Pesch et al. 2019	4639	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-6 meses	NS	
	Zheng et al. 2022 (MA)	4542	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-1 año	NS	

<b>Multiparidad</b>	Regnault et al. 2010 (EDEN)	1418	$\Delta$ peso gramo/día	0-3 meses	NS	
	Kramer et al. 2014	340	$\Delta$ z-score peso >0.5 DE (categórica)	0-3 meses	NS	
	Küpers et al. 2015 (GECKO)	2475	$\Delta$ z-score peso y relación peso/talla	1-6-12-24 meses	-	1-6m: $\beta$ =-0.134; IC 95%=-0.210; -0.058 6-12m: $\beta$ =-0.099; IC 95%=-0.156; -0.041
	Pesch et al. 2019	4626	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-6 meses	-	Primípara: OR=1.51; IC 95%=1.28-1.78
	Zheng et al. 2022 (MA)	4542	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-1 año	-/NS	Univariante: OR=0.68; IC 95%=0.57, 0.81 Multivariante: NS
<b>Dieta mediterránea (↑)</b>	Monthé-Drèze et al 2021 (ProjectViva)	1459	$\Delta$ z-score IMC DE/año	0-10 años	-	3-10a, MDS: $\beta$ =0.02; IC 95%=-0.01, 0.05
	Fernández-Barrés et al 2019 (INMA)	2251	$\Delta$ z-score IMC	0-4 años	-	rMED: RR=0.68; IC 95%=0.47-0.99
<b>Tabaco</b>	Regnault et al. 2010 (EDEN)	1418	$\Delta$ peso gramo/día	0-3 meses	NS	
	Mihrshahi et al. 2011 (NOURISH)	612	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-4/7 meses	NS	
	Küpers et al. 2015 (GECKO)	2475	$\Delta$ z-score peso y relación peso/talla	0-1-6-12-24 meses	NS	
	Mine et al. 2017	1043 3	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-4 meses	+	1-5cig/d: RR=1.18; IC 95%=0.93, 1.50 6-10cig/d: RR=1.57; IC 95%=1.24, 2.00 >10cig/d: RR: 2.13; IC 95%=1.51, 3.01 OR=1.96; IC 95%=1.39-2.77
	Pesch et al. 2019	4639	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-6 meses		
	Lindholm et al. 2020 (H <sup>2</sup> GS)	1780	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-3-4-6-12 meses	NS	
	Zheng et al. 2022 (MA)	4542	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-1 año	+/NS	Univariante: OR=1.60; IC 95%=1.28, 2.01 Multivariante: NS
<b>Alcohol</b>	Montazeri et al. 2018 (INMA)	2251	$\Delta$ z-score IMC (cuantitativa continua)	0-4 años	NS	
<b>Nivel socioeconómico (↓)</b>	Wijlaars et al. 2011 (Gemini)	2402	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-3 meses	+	OR=1.36; IC 95%=1.07, 1.72
	Mihrshahi et al. 2011 (NOURISH)	612	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-4/7 meses	NS	
	Van Den Berg et al. 2013 (ABCD)	1684	$\Delta$ z-score peso y relación peso/talla	0-12 meses	+	$\beta$ =0.26; IC 95%=0.08-0.45
	Küpers et al. 2015 (GECKO)	2475	$\Delta$ z-score peso y relación peso/talla (c	1-6-12-24 meses	NS	

## Introducción

<b>Nivel socioeconómico (↓) cont.</b>	Wang et al. 2018 (BeeBOFT study)	2513	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-3-6-12 meses	+	0-6 m: $\beta=0.42$ ; IC 95%= 0.27, 0.57
	Lindholm et al. 2020 (H <sup>2</sup> GS)	1780	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-3-4-6-12 meses	NS	
	Zheng et al. 2022 (MA)	4542	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-1 año	NS	
<b>IMC paterno (↑)</b>	Regnault et al. 2010 (EDEN)	1418	$\Delta$ peso gramo/día	0-3 meses	+	Estimación $\pm$ SEM: 1.4 $\pm$ 0.4
	Küpers et al. 2015 (GECKO)	2475	$\Delta$ z-score peso y relación peso/talla	1-6-12-24 meses	-	6-12 m: $\beta=-0.002$ IC 95% =-0.007; 0.004
	Lindholm et al. 2020 (H <sup>2</sup> GS)	1780	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-3-4-6-12 meses	+	0-3-4m: $\beta=1.04$ IC 95%=1.01, 1.08 0-6m: $\beta=1.05$ IC 95%=1.02, 1.09
<b>Cesárea</b>	Mueller et al. 2018 (Nuture Study)	563	$\Delta$ z-score relación peso/talla	0-1 año	+	$\beta=0.07$ ; IC 95%=0.05, 0.08
	Pesch et al. 2019	4626	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-6 meses	NS	
	Babu et al. 2021 (MAASTHI)	638	$\Delta$ z-score IMC y relación peso/talla	0-1 año	-	$\beta = -0.38$ , IC 95%=-0.76, -0.01
<b>CIR</b>	Mclaughlin et al. 2020 (FLAG)	156	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-1 año	+	PEG: RR=2.8; IC 95%=1.4-4.5 AEG: RR=2.0; IC 95%=1.2, 3.2
	Hendrix et al. 2022	740	$\Delta$ peso y longitud	0-3 años	+	
	Galán Arévalo et al. 2023 (GROWIN)	960	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-1 año	+	OR=1.79; IC 95%=1.16, 2.78
<b>Sexo masculino</b>	Regnault et al. 2010 (EDEN)	1418	$\Delta$ peso gramo/día	0-3 meses	+	Estimación $\pm$ SEM: 2.3 $\pm$ 0.2
	Mihrshahi et al. 2011 (NOURISH)	612	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-4/7 meses	+	OR=1.67, IC 95%=1.04, 2.67 AOR=1.80, IC 95%=1.10, 2.97
	Kramer et al. 2014	340	$\Delta$ z-score peso >0.5 DE (categórica)	0-3 meses	+	OR=4.9, IC 95%=2.4, 10
	Küpers et al. 2015 (GECKO)	2475	$\Delta$ z-score peso y relación peso/talla	0-1-6-12-24 meses	+	1-6m (femenino): $\beta=-0.157$ ; IC 95%=-0.228; -0.087
	Tincu et al. 2016	148	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-1 año	+	OR=1.97; IC 95%=1.34, 2.97
	Pesch et al. 2019	4626	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-6 meses	+	OR=0.84; IC 95%=0.72, 0.98
	Zheng et al. 2022 (MA)	4542	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-1 año	+	Univariante: OR=1.13, IC 95%=0.99, 1.29 Multivariante: OR=1.42 IC 95%=1.22, 1.66

<b>Edad gestacional</b> (↑)	Regnault et al. 2010 (EDEN)	1418	Δ peso gramo/día	0-3 meses	-	Estimación ± SEM: -0.6 ± 0.1
	Küpers et al. 2015 (GECKO)	2475	Δ z-score peso y relación peso/talla	1-6-12-24 meses	-	1-6m: β=-0.089 IC 95%=-0.120; -0.058
	Pesch et al. 2019	4626	Δ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-6 meses	-	OR=0.62; IC 95%=0.58-0.66
	Zheng et al. 2022 (MA)	4542	Δ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-1 año	-	Univariante: OR=0.69, IC 95%=0.49, 0.96 Multivariante: OR=0.9 IC 95%=0.48, 0.98
<b>Peso al nacimiento</b> (↓)	Mihrshahi et al. 2011 (NOURISH)	612	Δ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-4/7 meses	+	Bajo peso: OR=7.1, IC 95%=3.60, 13.7; AOR=5.03, IC 95%=2.82, 8.99
	Küpers et al. 2015 (GECKO)	2475	Δ z-score peso y relación peso/talla	0-1-6-12-24 meses	+	1-6m: β=-0.872; IC 95%=-0.957; -0.787 6-12m: β=-0.074; IC 95%=-0.129; -0.019
	Tincu et al. 2016	148	Δ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-1 año	+	<3,1kg vs >3,1kg: OR=7.9; IC 95%=3.7, 14.7
	Zheng et al. 2022 (MA)	4542	Δ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-1 año	+	Univariante: OR=0.11, IC 95%=0.05-0.21 Multivariante: OR=0.09 IC 95%=0.04-0.20
<b>Lactancia materna vs artificial</b>	Regnault et al. 2010 (EDEN)	1418	Δ peso gramo/día	0-3 meses	-	Estimación ± SEM: -2.0 ± 0.3
	Mihrshahi et al. 2011 (NOURISH)	612	Δ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-4/7 meses	-	LA vs LM/Mixta: OR=2.00, IC 95%=1.24, 3.23; AOR=1.72 IC 95%=1.01, 2.94
	Küpers et al. 2015 (GECKO)	2475	Δ z-score peso y relación peso/talla	0-1-6-12-24 meses	-	LA vs LM 0-3m: 1-6m: β=0.759; IC 95%=0.669; 0.849
	Tincu et al. 2016	148	Δ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-1 año	-	LA vs LM: OR=2.20 IC 95%=1.37, 3.93
	Flores-Barrantes et al. 2020 (CALINA)	862	Δ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-6 meses	-/NS	No ajustado: β=0.128, IC 95%=0.002, 0.254. Ajustado: NS
	Lindholm et al. 2020 (H <sup>2</sup> GS)	1780	Δ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-3-6-12 meses	-	0-3m: LM: OR=0.52, IC 95%=0.39, 0.70; LA: OR 1.42; IC 95%=1.07, 1.88 0-6m: LM: OR=0.64, IC 95%=0.50, 0.82; LA: OR 1.54; IC 95%=1.20, 2.10
	Zheng et al. 2022 (MA)	4542	Δ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-1 año	-	LM >6m vs <6m: OR=0.48, IC 95%=0.42, 0.55; AOR=0.45 IC 95%=0.38, 0.53

## Introducción

<b>Lactancia pautada vs a demanda</b>	Mihrshahi et al. 2011 (NOURISH)	612	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-4/7 meses	+	OR=2.52; IC 95%=1.35, 4.71 AOR=2.29; IC 95%=1.14, 4.61
	Li et al. 2012 (IFPS-II)	1899	$\Delta$ peso gramo/mes	0-1 año	+	
	Tincu et al. 2016	148	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-1 año	+	OR=3.52, IC 95%=2.39, 5.11
<b>Alimentación complementaria precoz</b>	Ong et al. 2006	881	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-2 años	+	
	Mihrshahi et al. 2011 (NOURISH)	612	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-4/7 meses	NS	
	Küpers et al. 2015 (GECKO)	2475	$\Delta$ z-score peso y relación peso/talla	0-1-6-12-24 meses	NS	
	Tincu et al. 2016	148	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-1 año	+	OR=1.99; IC 95%=1.44-2.87
	Wood et al. 2021 (GIS)	469	$\Delta$ z-score peso y relación peso/talla >0.67 DE (categórica)	0-1 año	+	AOR=0.64, IC 95%=0.42-0.96
Zheng et al. 2022 (MA)	4542	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-1 año	+/NS	Univariante: OR=0.77; IC 95%= 0.63, 0.93; Multivariante: NS	
<b>Duración sueño (↓)</b>	Yu et al. 2019 (CHILD-SLEEP)	1679	$\Delta$ z-score peso (cuantitativa continua)	0-2 años	+	3-24m: AOR=2.61; IC 95%:1.75-3.91
	Petrov et al. 2020	126	$\Delta$ z-score peso >0.67 DE (categórica)	0-6 meses	+	Siesta >5 vs <5: OR=0.11, IC 95%:0.02, 0.63
	Tuhoino et al. 2021 (LoTiS)	186	Ganancia peso >3.4 kg (categórica)	3-24 meses	+	AOR=2.61; IC 95% =1.75-3.91

Abreviaturas: RGP: rápida ganancia ponderal, IMC: índice de masa corporal, MA: metaanálisis, CIR: crecimiento intrauterino retardado,  $\Delta$ : incremento, m: meses, HG: hipertensión gestacional, PE: preeclampsia, LA: lactancia artificial, LM: lactancia materna, OR: odds ratio, AOR: odds ratio ajustado, RR: riesgo relativo, aRR: riesgo relativo ajustado, RRR: reducción del riesgo relativo, IC 95%: intervalo de confianza al 95%, SEM: error estándar de la media. Efecto sobre RGP: +: aumenta el riesgo, -: disminuye el riesgo, NS: no significativo.

## 4. CONSECUENCIAS PARA LA SALUD

La rápida ganancia de peso en los primeros meses de vida es un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad en el futuro (6,18), así como de otras patologías crónicas como enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2 o asma (3,125).

### 4.1. Sobrepeso y obesidad

La rápida ganancia de peso en la infancia temprana es un importante factor de riesgo para el desarrollo de obesidad en etapas posteriores de la vida, como demuestran numerosos estudios (6,8,14,18). Sin embargo, los mecanismos por los que esto se produce todavía no están del todo clarificados (2).

Se ha propuesto que en los primeros meses de vida tiene lugar la programación metabólica del niño, por lo que en este periodo tiene suma importancia los cambios que se produzcan. En estos primeros meses, existe un ambiente metabólico moldeable junto con una mayor permeabilidad y cambios de la mucosa intestinal, sobre los que actúan una serie de mecanismos complejos que favorecen la programación de un perfil metabólico patológico en el futuro. Tienen vital importancia en este periodo diferentes factores como el ambiente intrauterino, el fenotipo materno o el tipo de alimentación, que van a dar lugar a una serie de alteraciones endocrinas, así como procesos inflamatorios y estrés oxidativo (2).

Como hemos explicado en el apartado anterior de Fisiopatología, algunos autores han propuesto que la RGP es debida a una situación de desnutrición intraútero que va a conllevar una reprogramación metabólica patológica en el niño, que se va a caracterizar por resistencia a la insulina y aumento acelerado del tejido graso, lo que va a conllevar un mayor riesgo de obesidad y síndrome metabólico en el futuro (39).

Ong *et al.* fueron de los primeros grupos en estudiar la relación entre la RGP en los primeros dos años de vida y el desarrollo de obesidad. En el año 2000 llevaron a cabo una estudio en 846 sujetos, *Avon Longitudinal Study*, en el que observaron que los niños con *catch-up* en los primeros 2 años de vida presentaban mayor *z-score* de IMC, porcentaje de grasa corporal y circunferencia abdominal a los 5 años (18). Posteriormente, en 2006, llevaron a cabo una revisión sistemática, en la que incluyeron 21 estudios, donde observaron que una rápida ganancia de peso en los primeros 2 años de vida aumentaba de 2 a 3 veces el riesgo de obesidad (1). En 2011, realizaron un metaanálisis, en el que incluyeron 10 estudios, donde observaron que la RGP ( $>+0.67$  DE) en el primer año de

## Introducción

vida aumentaba el riesgo de obesidad en la infancia y en la etapa adulta, y que el riesgo de obesidad infantil era mucho mayor si estudiaban por separado aquellos niños con un crecimiento  $>+1,33$  DE (34).

En un estudio llevado a China, en la cohorte *Jiaying*, que incluyó a 136971 niños, se observó que una RGP en los primeros 3 meses de vida aumentaba el riesgo de presentar sobrepeso y obesidad a los 4-5 años, siendo mayor este riesgo en el sexo masculino (8).

En el estudio *Taiwan Birth Cohort Study*, que incluía a 17200 sujetos, se observó que la RGP en los primeros 6 meses de vida aumentaba el riesgo de sobrepeso y obesidad entre los 3-8 años, siendo mayor a los 3 años. También analizaron la RGP en otros periodos más amplios comprendidos en los primeros dos años de vida, encontrando también una asociación positiva, aunque menor, mostrando así que los primeros meses son los más importantes para esta programación (6).

Un metaanálisis reciente publicado en 2018, en el que se incluyeron 17 estudios, mostró que la RGP en los primeros 2 años de vida aumentaba el riesgo de sobrepeso y obesidad. Al estudiar por separado el riesgo de obesidad y sobrepeso en la infancia y en la etapa adulta, se obtuvo que el riesgo se duplicaba en la infancia. Además, se observó que el riesgo aumentaba todavía más en aquellos niños que presentaban la rápida ganancia de peso antes del año de vida (14).

### **4.2. Síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2**

La rápida ganancia de peso también se ha relacionado con un aumento del riesgo cardio-metabólico en el futuro. Como hemos comentado en el apartado de Fisiopatología, se propone la existencia una programación patológica temprana que incluye cambios morfológicos, metabólicos y hormonales, similares a los producidos en la obesidad, que van a aumentar el riesgo de síndrome metabólico (6). Esta programación se caracteriza por una alteración de la homeostasis de la insulina, que va a dar lugar a resistencia a la insulina de los órganos periféricos y el desarrollo en el futuro de síndrome metabólico, que incluye diabetes tipo 2. Además, esta programación fetal patológica también conlleva una modificación a nivel vascular, que va a dar lugar a un daño endotelial y desarrollo en el futuro de hipertensión arterial (40).

El estudio SWEDES (*Stockholm Weight Development*), llevado a cabo en 128 niños, mostró que la rápida ganancia de peso en los primeros 6 meses de vida predecía la aparición de síndrome metabólico en el adulto joven (126).

El estudio realizado en la cohorte PROGRAM (*The programming factors for growth and metabolism*), que incluyó 217 sujetos, obtuvo un mayor riesgo cardiovascular y de diabetes tipo 2 en la etapa adulta temprana en aquellos niños con una rápida ganancia de peso los primeros 3 meses de vida. Se observó una asociación negativa con la sensibilidad a la insulina y los niveles de colesterol HDL, y una asociación positiva con la presión arterial, la respuesta aguda insulínica, el índice colesterol total/HDL y los triglicéridos. Teniendo en cuenta una clasificación diferente, en la que la rápida ganancia de peso consistía en un aumento  $>+0.5$  DE, se obtuvo mayor porcentaje de grasa corporal y mayor relación grasa troncular/grasa total en el grupo de RGP (3).

#### 4.3. Asma

En artículos recientes se ha observado una relación entre la rápida ganancia de peso en los primeros meses de vida y la alteración de la función pulmonar y el diagnóstico de asma en la infancia. Los autores proponen que la RGP en la infancia temprana puede provocar cambios estructurales en las vías respiratorias que, junto al estado proinflamatorio de estos niños secundario a las adipocinas y otras sustancias producidas por el tejido adiposo aumentado, dan lugar al desarrollo de asma (125,127).

En el estudio llevado a cabo en la cohorte WHISTLER (*WHeezing Illnesses Study LEidsche Rijn*), formada por 1431 sujetos y en la que se analizó la función pulmonar a los 5 años en un subgrupo de 235 pacientes, se observó que una rápida ganancia de peso a los 3 meses suponía un factor de riesgo para presentar sibilancias recurrentes clínicamente relevantes en el primer año de vida y una menor función pulmonar a los 5 años. Se observó un diagnóstico de asma (18,2%) más frecuente que en los grupos con crecimiento normal o lento. Un aumento de puntuación de *z-score*, se asoció a los 5 años con una disminución significativa del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y del flujo espiratorio medio forzado entre el 25-75% de la capacidad vital forzada (FEF<sub>25-75</sub>) (125).

En el estudio realizado en la cohorte BBC (*Boston Birth Cohort*), que reunía a 1928 sujetos, se observó que una extrema rápida ganancia de peso (aumento  $>+1,28$  DE) a los 4 y a los 24 meses se asociaba con un mayor riesgo de presentar asma en la infancia (128).

En el estudio llevado a cabo en un subgrupo de sujetos de la cohorte MoBa (*Norwegian Mother, Father and Child Cohort study*), compuesta por 468 sujetos, se observó que una rápida ganancia de peso en los primeros 6 meses de vida se asoció con

un patrón obstructivo pulmonar a los 11 años. Se objetivó una asociación negativa con *z-score* de FEV<sub>1</sub>/FVC y FEF<sub>25-75</sub> (127).

#### 4.4. Neurodesarrollo: maduración de los ritmos circadianos

En la actualidad no se conoce bien el efecto de la RGP en la infancia precoz sobre el neurodesarrollo posterior. La etapa intraútero y los primeros meses de vida son etapas fundamentales en el desarrollo cerebral del niño, y la ganancia de peso en esos meses podría tener implicaciones importantes en el neurodesarrollo a largo plazo (129).

La prematuridad, el crecimiento intrauterino retardado y el hecho de nacer pequeño para la edad gestacional (PEG), todas ellas situaciones que favorecen la RGP postnatal, se han asociado también con peor neurodesarrollo a largo plazo en la literatura (4,101). Tradicionalmente, los niños prematuros y/o de bajo peso al nacimiento que presentaban un *catch-up* postnatal, tenían mejores resultados neurocognitivos a largo plazo; sin embargo, estos resultados positivos solo se han visto en estudios observacionales, mientras que los estudios intervencionistas no son concluyentes (101,130). Además, un *catch-up* postnatal patológico en este grupo de niños se asocia a mayor riesgo cardio-metabólico a largo plazo (101). En un estudio llevado a cabo en niños diagnosticados de CIR, se vio que tanto un estancamiento ponderal como una excesiva ganancia de peso en los primeros 3 meses de vida se asociaba con peor neurodesarrollo a los 7 años (curva en forma de J invertida) (131). Es por ello, que, en niños prematuros, CIR o PEG es importante conseguir un crecimiento óptimo, evitando una rápida excesiva ganancia de peso.

La RGP se ha propuesto como una respuesta postnatal a una situación de desnutrición intraútero, caracterizada por un bajo aporte intraútero de oxígeno y otros nutrientes al feto, así como una exposición a mayor estrés oxidativo y ambiente proinflamatorio, situaciones que van a conllevar un alteración en el desarrollo cerebral fetal, caracterizada por una disminución del volumen cerebral, disminución del número de células, déficits en la mielinización y disminución de las sinapsis (131,132). Estos mecanismos se han descrito en los niños con diagnóstico de crecimiento intrauterino retardado (132).

En un estudio reciente, llevado a cabo en la cohorte *Born in Shenyang Cohort Study*, que incluye 688 sujetos a término, la velocidad de ganancia de peso en los primeros 6-12 meses de vida se asoció con peores resultados neurológicos en motricidad gruesa y

comportamiento social (129). Por lo que la RGP precoz parecer tener implicaciones negativas en el neurodesarrollo, pero son necesarios más estudios que lo confirmen.

La maduración de los ritmos circadianos se ha propuesto como un reflejo del desarrollo neurológico infantil, por lo que su medición podría aportarnos información relevante sobre el neurodesarrollo de los niños (133).

Se conocen como ritmos circadianos o ritmos biológicos a la recurrencia de fenómenos dentro de un sistema biológico a intervalos regulares, son ritmos controlados endógenamente con un período de aproximadamente 24 horas. Son ejemplos de ritmos circadianos el ritmo sueño-vigilia o el ritmo de la temperatura corporal. Los ritmos circadianos están regulados por marcapasos ubicados en los núcleos supraquiasmáticos, que se encuentran en el hipotálamo anterior del sistema nervioso central. La maduración de los ritmos biológicos, que tiene lugar en los primeros meses de vida, se produce al mismo tiempo que la maduración del sistema nervioso central. Los neonatos presentan inicialmente un patrón ultradiano (periodos de 2-4 horas), que de manera gradual se va adaptando hasta alcanzar la oscilación circadiana (periodos de 24 horas) antes de los 6 meses (133,134).

Larqué y colaboradores validaron una metodología para la medición de los ritmos circadianos de temperatura, sueño y actividad en lactantes pequeños, mediante sensores cutáneos de temperatura periférica y actividad motora (133).

Otra situación metabólica patológica, como el hecho de ser hijo de madre con diabetes gestacional, se ha relacionado con afectación de la maduración de los ritmos circadianos durante los primeros 6 meses de vida (135).

## **5. EXPRESIÓN GÉNICA INTESTINAL EN LA RÁPIDA GANANCIA DE PESO Y NUEVO MÉTODO NO INVASIVO PARA SU ESTUDIO**

Los primeros meses de vida son cruciales en el desarrollo y la maduración intestinal; en este periodo se producen numerosos cambios a nivel del epitelio gastrointestinal, que se relacionan directamente con el crecimiento de los niños (136). Por otro lado, estos primeros meses representan también una etapa fundamental para el desarrollo y crecimiento de los niños, una ganancia de peso acelerada en este periodo puede conllevar consecuencias negativas a largo plazo (1,14).

## Introducción

El transcriptoma intestinal es el conjunto de moléculas de ARN mensajero (ARNm) presentes en las células del intestino y refleja los genes que se están expresando activamente en un momento dado.

Conocer el transcriptoma intestinal de aquellos niños con RGP en los primeros meses de vida es de vital importancia, ya que nos ayudará a detectar de forma precoz aquellos niños con mayor susceptibilidad para el desarrollo de obesidad en un futuro. Una detección precoz de los sujetos de riesgo nos permitirá una actuación temprana y prevenir el desarrollo de obesidad y otras comorbilidades relacionadas con la RGP.

Al tratarse de niños, es importante encontrar una técnica no invasiva que nos permita llevar a cabo el análisis del transcriptoma intestinal a estas edades.

### **5.1. Estudios en animales de expresión génica intestinal**

Actualmente no existe ningún estudio que haya analizado la expresión génica intestinal en niños con RGP. Esto es debido a la falta de técnicas no invasivas validadas para el estudio del transcriptoma intestinal en la población pediátrica, unido al poco conocimiento que había sobre la RGP hasta hace unos años.

Sin embargo, en la literatura podemos encontrar algunos trabajos realizados en animales, en los que se analiza la expresión génica intestinal a partir de muestras invasivas de intestino. La mayoría de estos trabajos están realizados en cerdos, puesto que este animal ha sido ampliamente reconocido y utilizado como modelo animal traslacional para estudiar las enfermedades gastrointestinales y entender las vías biológicas relacionadas con la función de la mucosa, el desarrollo y la regulación nutricional en el ser humano, dada las similitudes anatómicas y fisiológicas (137–140).

La mayoría de estos experimentos realizados en animales se han centrado en analizar la expresión génica intestinal en lechones nacidos con crecimiento intrauterino retardado, sin analizar los efectos de un rápido crecimiento posterior (139,140).

Han *et al.* analizaron el efecto de una dieta con alto contenido en nutrientes en lechones con CIR y una dieta normal. Observaron que los lechones con dieta de alto contenido en nutrientes experimentaron *catch-up*. A nivel de expresión génica intestinal mostraron una expresión disminuida de genes relacionados con la inmunidad innata (TLR4, TLR9, NF- $\kappa$ B e IL-1B) (139).

En 2020, Huang *et al.* analizaron la expresión génica intestinal en lechones con CIR y con peso normal al nacimiento. Los cerdos con diagnóstico de CIR, presentaron 2

genes regulados positivamente implicados en la respuesta de choque térmico (*HSF4*) y la homeostasis de ácidos biliares (*NR1H4*), y 5 genes regulados negativamente, relacionados con la respuesta inmune y la protección frente a la inflamación (*SLC35C1*, *BTNL3*, *BPI*, *NLRP6*, *SLC5A8*). Las principales vías afectadas fueron la del metabolismo de los lípidos, la de barrera intestinal y la de respuesta inmune y antiinflamatoria. Además, en el análisis histológico observó un aumento de la apoptosis en el tejido intestinal de los lechones CIR (141).

El equipo de Villagómez-Estrada llevó a cabo un estudio en el que analizó la expresión génica intestinal de un grupo de cerdos con bajo peso al nacimiento en comparación con un grupo con peso normal en dos momentos diferentes, al nacimiento y al final del periodo de lactancia. Al nacimiento, los lechones del grupo de bajo peso al nacimiento mostraron genes diferencialmente expresados regulados negativamente relacionados con la respuesta inmune (*FAXDL2*, *HSPB1*, *PPARGC1 $\alpha$* ), enzimas antioxidantes (*SOD2m*), enzimas digestivas (*ANPEP*, *IDO1*, *SI*) y transporte de nutrientes (*SLC39A4*), y genes regulados positivamente relacionados con la respuesta inflamatoria (*GBP1*) y hormona de estrés (*HSD11 $\beta$ I*). Al final de la lactancia, se estabilizaron muchos de los genes mencionados anteriormente, pero persistió el gen regulado positivamente relacionado con la respuesta al estrés, *HSD11 $\beta$ I*, y aparecieron nuevos genes regulados al alza relacionados con la función de barrera (*CLDN1*) y la respuesta proinflamatoria (*CXCL2*, *IL6*, *IDO1*) (140).

Por tanto, los cerdos con bajo peso al nacimiento o que han sufrido CIR parecen tener comprometido los genes relacionados con la respuesta inmune, la absorción de nutrientes y la respuesta al estrés/inflamación.

Sólo hay un trabajo, publicado recientemente en 2022, en el que se analizan los efectos del *catch-up* tras sufrir CIR sobre la expresión génica intestinal en cerdos (138). En este estudio se comparó un grupo de lechones con peso normal al nacimiento frente a un grupo de lechones con CIR, divididos en dos subgrupos según hubieran presentado *catch-up* (CUG) posterior o no (NCUG). El grupo CUG presentó regulados positivamente con respecto al grupo NCUG genes relacionados con el transporte de nutrientes, como la glucosa (*GLUT2*, *SGLT1*), los aminoácidos (*LAT1*, *CAT1*, *PepT1*) y los ácidos grasos (*FATP4*, *CD36*). Por otro lado, el grupo NCUG presentó regulada negativamente la expresión de genes involucrados en el complejo mitocondrial I con respecto al grupo

## Introducción

CUG, que presentó una expresión similar al grupo control; además, el ratio P-AMK/AMPK se encontraba regulado positivamente en el grupo CUG. Con respecto a la respuesta inflamatoria, el grupo CUG presentó regulados negativamente los genes *TNF $\alpha$* , *IL-1 $\beta$* , *IL-6*, *IL-12*, *MAPK*, *NF-kB*, con respecto a NCUG. El estudio concluye que los cerdos CIR con *catch-up* posterior recuperan antes la expresión génica de transporte de nutrientes, metabolismo energético, capacidad antioxidante y función de barrera intestinal (138).

### 5.2. Aparición y descripción de una técnica no invasiva

El epitelio intestinal está en constante cambio, alrededor de 1/3 - 1/6 de las células epiteliales del colon son exfoliadas y eliminadas a través de las heces cada día, lo que supone aproximadamente 10 billones de células al día(142). Estas células exfoliadas pueden aportar información directa sobre el estado del epitelio intestinal, por lo que suponen una herramienta de gran utilidad a la hora de entender la salud y el desarrollo gastrointestinal (143).

Hace unos años, la única forma de estudiar el epitelio intestinal era mediante técnicas invasivas, como la biopsia, muy agresivas para los pacientes, en especial para el paciente pediátrico.

Chapkin y colaboradores fueron los primeros en desarrollar una novedosa metodología molecular que utilizaba muestras de heces que contenían células epiteliales intestinales intactas para la cuantificación de la expresión genética intestinal de forma no invasiva (143,144). Se trata de un método no invasivo para la detección de marcadores moleculares de la función intestinal, basado en el análisis cuantitativo del ARN-mensajero (ARNm) obtenido de las células intestinales exfoliadas presentes en las heces (exfolioma) (143).

Esta técnica fue validada inicialmente en el contexto de la carcinogénesis de colon en modelos animales con ratas (144,145) y posteriormente en modelos humanos adultos (146,147). Más tarde, este mismo equipo implementó la técnica en niños, en el contexto de la maduración intestinal según el tipo de lactancia (143).

La técnica desarrollada por el equipo de Chapkin consistía en la extracción del ARNm eucariota de las células exfoliadas contenidas en las heces. Para ello, recogían muestras de heces frescas en un recipiente con solución de desnaturalización de guanidinio y la conservaban a -80°C. Inicialmente realizaban la extracción de ARN total

de las heces y, a continuación, purificaban y cuantificaban selectivamente el ARNm eucariota, a través de sus secuencias de poli-A, mediante hibridación con *slot blot* y ácido oligodeoxitimidílico (oligo-dT). La expresión de poli-A ARNm se analizó posteriormente mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) o *microarray* (143,145).

Más tarde, el grupo de trabajo de Vento desarrolló una técnica similar a la del equipo de Chapkin para el análisis de transcriptoma intestinal en neonatos (148). En este caso, conservaban las muestras frescas directamente, sin utilizar solución de lisis, en congelador a -80°C. El ARN total era extraído de las muestras de heces. A continuación, se procedía al enriquecimiento de poli-A ARNm eucariota, con el fin de separarlo del ADN y el ARN bacteriano, mediante el uso de un kit que empleaba una enzima que digiere selectivamente el ARN ribosomal, sin necesidad de utilizar columnas de resina u oligo-dT. Posteriormente, se llevaba a cabo la síntesis de ARN y ADN complementario (ARNc y ADNc) y su marcaje, para su posterior hibridación en *microarray* (148,149).

El exfolioma obtenido a partir de las heces refleja de forma adecuada el transcriptoma del tejido gastrointestinal obtenido mediante muestra invasiva, como se demuestra en varios estudios en modelos animales llevados a cabo por el equipo de Chapkin (150–152).

Recientemente, este mismo grupo ha demostrado en un modelo animal, que el exfolioma representa el ARNm de células tanto de intestino delgado como de intestino grueso, por lo que nos permite obtener una visión global del intestino (152).

### **5.3. Validación de un método no invasivo por nuestro grupo de trabajo**

Dada la variabilidad metodológica existente en esta técnica y la necesidad de más trabajos para clarificar su relevancia y utilidad en futuros estudios epidemiológicos, nuestro grupo de trabajo llevó a cabo recientemente un estudio metodológico para optimización y validación de la técnica (153).

Se analizó en primer lugar el modo de conservación de la muestra de heces, mediante una solución especial (*ARN-later*®) o por congelación directa. Las dos formas de conservación analizadas fueron similares a la hora de obtener un ADNc de calidad para su posterior análisis.

Posteriormente se analizaron 4 métodos de purificación del ARN eucariota: usando el ARN total aislado (método 1), amplificación selectiva usando oligo-dT para

## Introducción

conseguir ARNc a partir de poli-A del ARN (método 2, oligo-dT - No oligotex), utilizando columnas de resina de intercambio a las que se une poli-A del ARNm, para lavar y eluir el ARNm eucariota unido (método 3, oligotex), método 3 más método 2 (método 4, oligo-dT + oligotex). Para determinar el método más adecuado se llevó a cabo una RT-PCR para el análisis de la expresión de GAPDH humano y ARN ribosomal 16S de *Enterobacteriaceae*, expresadas en Ct (umbral de ciclo, un Ct bajo indica mayor expresión génica). El método 4 (oligo-dT + oligotex) presentó la menor ratio Ct GAPDH humano/16S *Enterobacteriaceae*, es decir, detectó mayor expresión eucariota con la menor expresión procariota posible, hecho que lo convierte en el método más idóneo.

A partir del ARNm aislado, se obtuvieron las dianas de ADN complementario monocatenario (ADNc-mc) para su posterior análisis mediante hibridación en *microarray* de transcritos humanos. En el apartado de *Material y Métodos* se explica más detalladamente el procedimiento.

### 5.4. Empleo del método no invasivo en la población pediátrica

El estado y desarrollo del epitelio intestinal es fundamental para el crecimiento infantil. El periodo postnatal temprano es un momento de gran importancia para la maduración intestinal (136). Por ello, poder conocer el estado del transcriptoma intestinal es de gran interés en este grupo de edad.

El desarrollo de técnicas no invasivas para el análisis del transcriptoma intestinal cobra gran importancia en la población pediátrica, para poder estudiar el desarrollo y el estado de salud del sistema gastrointestinal sin someter al paciente a un procedimiento invasivo. Chapkin y colaboradores fueron los primeros en desarrollar esta técnica y validarla en el paciente pediátrico (143).

El primer estudio en utilizar esta técnica en población pediátrica fue llevado a cabo por el equipo Chapkin y Schwartz en 2010, que comparó el transcriptoma intestinal de lactantes nacidos a término alimentados con lactancia materna (n=12) *versus* lactancia artificial (n=10). Detectaron diferencias en la expresión de genes relacionados principalmente con la angiogénesis y la reparación tisular (*EPAS1*, *NR5A2*, etc.), así como genes implicados en la morfogénesis gastrointestinal (*ITGB2*, *FGF5*, etc.) (143).

En 2012, el equipo de Chapkin analizó de nuevo las diferencias del exfolioma entre lactantes nacidos a término alimentados con LM (n=6) *versus* LA (n=6), pero esta vez incluyeron además la relación con la expresión génica de la microbiota intestinal. Se

encontraron diferencias en la expresión de genes relacionados con la inmunidad innata (*REL*, *NDST1*, *AOC3*, *VAV2*, etc.), además de encontrar asociación entre estos genes y factores de virulencia del metagenoma de la microbiota intestinal (154).

Posteriormente en 2014, volvieron a emplear esta técnica para comparar recién nacidos a término (n=3) *versus* pretérminos (n=3), apreciando diferencias en la expresión de genes del metabolismo lipídico (*Apo4*, *ApoA1*, etc.), de la inmunidad (*CASPI*, *NFB1A*, *IL33*, etc.) y de función y crecimiento celular (*CDKN2B*, *ESRRA*, etc.) (136).

En España, en el año 2016, el equipo de Vento utilizó una variante de esta técnica para analizar el exfolioma de prematuros con sepsis (n=5) en comparación con sus gemelos sanos (n=5), observando en el grupo enfermo un aumento de la expresión de los genes relacionados con la inflamación y el estrés oxidativo (*OSCAR*, *SMYD2*, etc.), que coincidía con los datos encontrados en sangre periférica. Además, analizaron su relación con la microbiota, observando una relación entre el exfolioma de los niños sépticos y una disbiosis, caracterizada por predominio de *Enterobacteria* y reducción de *Bacteroides* y *Bifidobacterium spp.* (148).

Más tarde, en el año 2019, el equipo de Vento volvió a emplear su técnica para estudiar el exfolioma en recién nacidos pretérminos alimentados con LM propia (n=27) en comparación con prematuros alimentados con LM donada (n=20). Los prematuros alimentados con LM propia presentaron una expresión génica diferente, caracterizada por genes que favorecen una respuesta adecuada ante situaciones prooxidantes (*LALBA*, *COX1*, *CSN3*, *CSN2*, *CSN1S1*, *NCF1*) (149).

### **5.5. Expresión génica intestinal analizada mediante método no invasivo y el crecimiento infantil**

Actualmente no hay ningún estudio publicado en el que se analice la expresión génica intestinal mediante un método no invasivo en niños con RGP (incremento *z-score* peso > 0,67 DE), de ahí la importancia de llevar a cabo este trabajo. El conocer cómo se expresan los genes a nivel intestinal en los primeros meses de vida en niños que sufren RGP, nos permitirá obtener biomarcadores precoces para detectar aquellos niños con riesgo de desarrollar obesidad en un futuro o incluso servir como dianas potenciales para la prevención de obesidad en la vida temprana.

## Introducción

En la actualidad sólo hay publicado un trabajo en niños que analiza la expresión génica intestinal mediante un método no invasivo a partir de muestras fecales y su relación con el crecimiento infantil en el primer año de vida (46). Se trata de un estudio publicado en 2021 en el que se analizó la relación entre el microtranscriptoma (micro-ARN, pequeñas moléculas de ARN no codificantes que regulan la expresión génica a nivel postranscripcional), la actividad de la microbiota intestinal y el crecimiento en el primer año de vida (cambios del *z-score* peso/talla de 0 a 12 meses). Este estudio se llevó a cabo en un subgrupo de la cohorte INSIGHT, formado por 30 niños nacidos a término, a partir de muestras de heces recogidas al mes de vida y a los 6-12 meses y conservadas a -80°C. Se llevó a cabo la extracción y purificación del ARN a partir de las heces, posteriormente el ARN se analizó mediante secuenciación de alto rendimiento y se alineó con bases de datos humanas y microbianas.

Se detectaron 16 micro-ARN asociados de forma significativa con el crecimiento en la infancia, los cuáles demostraron un enriquecimiento objetivo significativo ( $FDR < 0,05$ ) para cuatro vías KEGG, todas ellas relacionadas con el metabolismo: absorción y digestión de vitaminas, biosíntesis de glicoesfingolípidos, metabolismo del ácido 2-oxocarboxílico y ciclo de citrato. Con respecto a la actividad transcripcional de ARN de la microbiota intestinal, *Clostridia* y *Burkholderia* fueron las que mostraron mayor asociación con el crecimiento infantil. Se encontraron hasta 10 asociaciones significativas entre las transcripciones microbianas y los microtranscriptomas humanos asociados al crecimiento (46).

Por tanto, este es el primer estudio que detecta microtranscripciones humanas y transcripciones microbianas intestinales asociadas con el crecimiento infantil y las vías fisiológicas a través de las cuales actúan. Este estudio invita a continuar investigando en esta línea y ahondar en el conocimiento de la expresión génica intestinal relacionada con el crecimiento en la primera infancia.

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## 1. HIPÓTESIS

La rápida ganancia ponderal consiste en una ganancia acelerada de peso en los primeros meses de vida, que aumenta el riesgo de presentar obesidad y otras enfermedades cardio-metabólicas en el futuro. Hoy en día hay descritos numerosos factores prenatales y postnatales sociodemográficos que favorecen la aparición de RGP; sin embargo, estos factores no acaban de explicar completamente esta rápida ganancia de peso patológica y sus consecuencias en el desarrollo infantil.

Los primeros meses de vida suponen un momento crucial en el desarrollo estructural y funcional del intestino. La función intestinal, que abarca tareas como la absorción de nutrientes o la protección frente a patógenos y sustancias inflamatorias, va a tener un papel fundamental en el crecimiento de los niños en esta etapa temprana. Por tanto, alteraciones a nivel intestinal van a repercutir en el crecimiento de los niños en la infancia precoz.

Esta tesis pretende investigar más exhaustivamente la RGP en la infancia temprana y definir potenciales biomarcadores que nos permitan entender mejor este proceso y realizar un diagnóstico precoz de sus comorbilidades.

Por ello, la **hipótesis principal** de esta tesis es que los niños con RGP en los primeros meses de vida podrían presentar una expresión génica intestinal diferente a los niños con crecimiento normal, que estaría asociada con la ganancia de peso acelerada y que podría servir en un futuro para la detección de alteraciones precoces del desarrollo en estos niños.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo principal

El objetivo principal de este trabajo es analizar los factores prenatales y postnatales asociados a la RGP, y evaluar diferencias en la expresión génica intestinal a los 3 meses en niños con RGP de 0 a 3 meses con respecto a niños con una ganancia de peso normal mediante un método no invasivo. Se analizarán los genes diferencialmente expresados en las células intestinales exfoliadas de los niños y las principales vías y procesos biológicos en los que se encuentran implicados.

## 2.2. Objetivos secundarios

- Conocer la prevalencia de RGP de 0 a 3 meses en la cohorte NELA, según la definición de Ong *et al.*, utilizando las tablas de referencia nacionales y las tablas de la OMS.
- Analizar los factores prenatales y postnatales sociodemográficos, antropométricos, de estilo de vida, dietéticos y analíticos que se han asociado en la literatura con RGP en la cohorte NELA. Realizar un modelo predictivo de RGP a partir de estas variables.
- Estudiar las variables antropométricas y el estado nutricional de los niños de la cohorte NELA al nacimiento y a los 3 meses de vida.
- Analizar los efectos de la RGP de 0 a 3 meses sobre la función pulmonar a los 3 meses, la maduración de los ritmos circadianos a los 3 meses y el estado nutricional a los 18 meses.
- Llevar a cabo un análisis de la expresión génica intestinal mediante un método no invasivo optimizado por nuestro grupo de trabajo, a partir del ARNm de las células exfoliadas contenidas en las heces.
- Comprobar si la expresión génica intestinal a los 3 meses se relaciona también con RGP de 0 a 18 meses.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **1. DISEÑO EXPERIMENTAL**

Estudio observacional prospectivo llevado a cabo en la población de niños de 3 meses de la cohorte NELA (*Nutrition in Early Life and Asthma*) (155). El estudio propuesto se diseñó y se desarrolló por el Departamento de Fisiología Animal de la Universidad de Murcia y por el equipo investigador del Proyecto NELA del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). El estudio se realizó en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), en la Universidad de Murcia y en el IMIB.

Este trabajo forma parte del Proyecto NELA, aprobado por el Comité de Ética e Investigación del HCUVA. Las madres firmaron en la primera visita los consentimientos informados para su participación en el proyecto y almacenamiento de muestras en el Biobanco, tras explicar detalladamente el propósito del estudio. En la visita en Maternidad, las madres firmaron un nuevo consentimiento informado para la participación del niño en el proyecto y el correspondiente para Biobanco.

## **2. SUJETOS**

### **2.1. Criterios de inclusión y exclusión**

El reclutamiento de las madres en el Proyecto NELA se llevó a cabo desde marzo 2015 a abril 2018, en el HCUVA, en la consulta de la ecografía de las 20 semanas de gestación de la Unidad Materno-Fetal, por parte de los ginecólogos. Los criterios de inclusión que se tuvieron en cuenta fueron:

- Mujeres españolas caucásicas.
- Edad comprendida entre los 18 y 45 años.
- Pertenecientes al Área de Salud I (suburbana y rural) o ciertos distritos de las Áreas de Salud VI y VII (principalmente urbanas) de la Región de Murcia.
- Que previsiblemente vayan a vivir en Murcia al menos 2 años.
- Primíparas, salvo múltiparas ya incluidas en el estudio con un hijo anterior.
- Embarazadas sanas. No será criterio de exclusión asma y/o alergia.
- Embarazo simple (los embarazos gemelares quedan excluidos).
- Embarazo espontáneo (queda excluida la reproducción asistida).

## Material y métodos

- Ecografía normal (sin malformaciones fetales mayores) en el momento de la visita.

Los criterios de exclusión para participar en la cohorte NELA incluían la presencia de enfermedad crónica materna, como diabetes mellitus pregestacional u otros problemas endocrinos mayores, hipertensión pregestacional, enfermedades autoinmunes o cáncer; y problemas verbales de comunicación.

Para el estudio actual se seleccionaron todos aquellos niños de 3 meses de edad incluidos en el Proyecto NELA, cuyas madres firmaron el consentimiento informado para su participación y que continuaron su seguimiento hasta la visita de los 3 meses. Se excluyeron aquellos niños cuyas madres no firmaron el consentimiento informado o que los datos recogidos estaban incompletos. El tamaño muestral final fue de 611 parejas madre-hijo, como se muestra en el diagrama de flujo de la Figura 6.

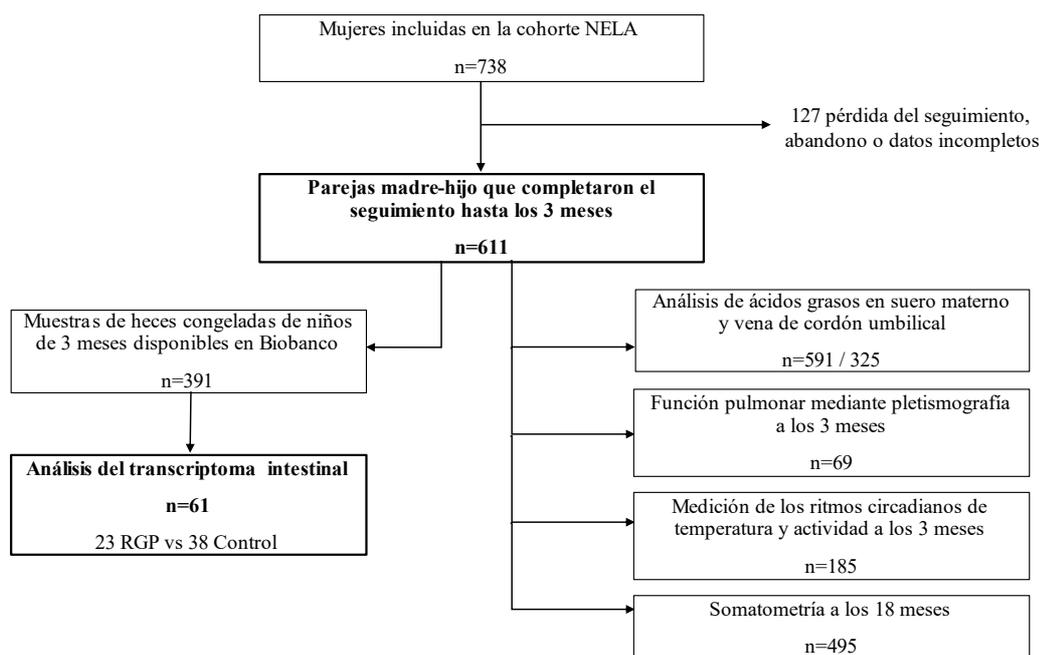


Figura 6. Diagrama de flujo.

Se establecieron dos grupos de estudio según el tipo de crecimiento basado en la definición de Ong *et al.*(18), que definen la rápida ganancia ponderal como un aumento de *z-score* de peso mayor de +0,67 DE dentro de los primeros dos años de vida.

- **Grupo RGP:** niños con aumento de *z-score* de peso desde el nacimiento a los 3 meses mayor de +0,67.
- **Grupo control:** niños con aumento de *z-score* de peso desde el nacimiento a los 3 meses igual o menor de +0,67.

Para el estudio de la expresión génica intestinal, debido al alto coste de este análisis, se seleccionó un subgrupo de pacientes (n=61), de los cuáles 23 pertenecían al grupo RGP y 38 al grupo control. Para reducir el efecto de las covariables en los análisis, se incluyeron sólo niños de 3 meses que debían cumplir los siguientes criterios:

- Edad gestacional a término.
- Lactancia materna exclusiva.
- Sin diferencias en el sexo.
- Disponer de muestra de heces congelada en Biobanco correctamente recogida.

## 2.2. Tamaño muestral

El número mínimo de sujetos necesario estimado para el estudio del efecto de la RGP fue de 408, basado en la prevalencia de RGP en la población infantil observada en estudio previos (14,100), teniendo en cuenta una precisión del 5%; un nivel de confianza del 95% o, lo que es lo mismo, un error tipo I o  $\alpha=0,05$ , y una proporción de pérdidas esperada del 10%. Se incluyeron finalmente todos los participantes con datos completos (n=611).

Dado que el estudio de análisis del transcriptoma intestinal y su relación con la RGP se trata de un estudio pionero, no es posible *a priori* calcular un tamaño muestral. Se seleccionó una n total de 61 (23 sujetos con RGP y 38 con crecimiento normal), teniendo en cuenta el tamaño muestral utilizado en estudios previos llevados a cabo en niños en los que también se realizó análisis de ARNm extraído de muestra fecal (136,143,148,149,154).

## 3. RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS Y ANTROPOMÉTRICOS

### 3.1. Variables prenatales

#### 3.1.1. Variables antropométricas de los padres

La talla y el peso de la madre fueron medidos por el equipo del NELA en las visitas de la semana 20 y 32, la talla con el tallímetro *SECA 213* (rango de medición 20-

## Material y métodos

203 cm, precisión 1 mm) y el peso con báscula *SECA 803* (capacidad máxima 150 kg, precisión de 100 gramos). El peso de antes de la gestación fue el indicado por la embarazada en el cuestionario de la semana 20, el peso al inicio del embarazo fue el registrado en la primera visita de la cartilla de la embarazada y el peso después de la semana 32 se obtuvo también de la cartilla de embarazada (peso en semana 38 aproximadamente).

Las variables antropométricas de peso y talla del padre fueron las referidas por éste en el cuestionario general de la semana 20.

Se calculó la variable índice de masa corporal a partir de las variables peso y talla, mediante la fórmula  $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla (m)}^2$ . Según el IMC se clasificó a los sujetos en bajo peso ( $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ), normopeso ( $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ ), sobrepeso ( $25-29,9 \text{ kg/m}^2$ ) y obesidad ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ).

### ***3.1.2. Ganancia de peso durante el embarazo***

La ganancia de peso durante la gestación, expresada en kilogramos (kg), fue reportada por la madre en la visita del parto.

### ***3.1.3. Edad de los padres***

Esta variable fue recogida mediante el cuestionario de la semana 20 y está expresada en años.

### ***3.1.4. Clase social y nivel educacional de los padres***

Se preguntó por el nivel educativo y la profesión de los padres en el cuestionario general administrado en semana 20. Según el nivel educativo se clasificaron en: secundaria incompleta o inferior, secundaria completa o estudios universitarios. La clase social se definió según la ocupación de los padres utilizando una adaptación española ampliamente utilizada del sistema de codificación internacional ISCO-88: I-II, directivos/técnicos superiores y medios; III, administrativos y cuadros intermedios; IV-V, trabajadores manuales cualificados y no cualificados; y desempleados (156).

### ***3.1.5. Lugar de residencia***

Se preguntó por el lugar de residencia de los padres en el cuestionario general administrado en semana 20, clasificándose en urbana, urbanización o campo.

### **3.1.6. Actividad física de la madre**

Se estudió mediante el cuestionario de actividad física propuesto por Norman *et al.*, que se realizó en la visita de la semana 20 y en la visita de la semana 32. La actividad física se expresó en equivalentes metabólicos (MET, kcal/kg x hora), usando el procedimiento adaptado de Norman *et al.* (157).

### **3.1.7. Consumo de tabaco y/o alcohol durante el embarazo**

Mediante los cuestionarios realizados en las semanas 20 y 32 se recogió el consumo de tabaco y/o alcohol. Se preguntó por el consumo de tabaco en cada trimestre y el número de cigarrillos al día. En relación con el alcohol, se preguntó por el consumo a lo largo de cada trimestre, la frecuencia de consumo de cerveza/vino y la frecuencia de consumo de alcoholes tipo ron, ginebra, etc.

### **3.1.8. Diabetes gestacional**

Entre las semanas 24 y 28 de gestación se realizó a todas las madres la prueba de O' Sullivan. Se consideró un *screening* positivo cuando la glucemia venosa era superior a 140 mg/dl una hora después de la ingesta del preparado.

En aquellas madres con O' Sullivan alterado se realizó posteriormente la prueba de sobrecarga oral de glucosa (TSOG). Según los resultados de esta prueba, se clasificó a estas madres siguiendo los criterios diagnósticos de *National Diabetes Data Group* (158): basal >105 mg/dl, 1h >190 mg/dl, 2h >165 mg/dl, 3h >145 mg/dl. Las madres se clasificaron en diabetes gestacional (2 o más valores alterados), intolerancia a los hidratos de carbono (1 valor alterado) o test negativo (ningún valor alterado).

### **3.1.9. Hipertensión arterial durante la gestación**

La tensión arterial (TA) al comienzo del embarazo se recogió de la cartilla de embarazada. En la visita de la semana 20 se tomó la tensión arterial con un tensiómetro digital *Omrom M-3* o equivalente.

Según los criterios de la SEGO(159), se consideró hipertensión arterial (HTA) en el embarazo la presencia de a TA sistólica  $\geq 140$  mmHg y/o una TA diastólica  $\geq 90$  mmHg en 2 o más determinaciones, pregestacional/crónica si estaba presente antes de la semana 20 y gestacional si aparecía a partir de la semana 20.

## Material y métodos

Se recogió la variable preeclampsia en el cuestionario realizado en la visita del parto (sí/no). Se consideró preeclampsia la presencia de HTA a partir de la semana 20 junto a proteinuria ( $\geq 30$  mg/dl) (159).

### **3.1.10. Uso de antibióticos durante el embarazo**

Se recogió en el cuestionario general realizado en la visita de la semana 32, en el que se preguntó a la madre por el uso de antibiótico en primer, segundo y/o tercer trimestre.

### **3.1.11. Asma y/o rinoconjuntivitis alérgica**

Se clasificaron como asma y/o rinoconjuntivitis alérgica aquellas madres que en el cuestionario de la semana 20 refirieron clínica compatible y presentaron al menos un resultado positivo a alguno de los alérgenos testados en el *prick test* (*D. Pteronissinus*, Gramíneas, Olivo, *Salsola*, *Artemisa*, *Chenopodium*, *Cladosporium*, *Alternaria*, Perro y Gato) realizado en la visita de los 3 meses.

### **3.1.12. Datos ecográficos en semana 32**

Se utilizó el ecógrafo *Volusson E8 (General Electric)* para la toma de medidas ecográficas. Se estudiaron los datos de peso fetal estimado (PFE) y perímetro abdominal (PA).

Para el cálculo del percentil de PFE se emplearon las tablas de Figueras *et al.*(82), clasificándose como CIR aquellos con percentil por debajo de 3, PEG aquellos con percentil menor de 10 y GEG (grande para la edad gestacional) aquellos con percentil mayor de 90. El *z-score* de perímetro abdominal fetal en semana 32 se calculó según las tablas de Altman y Chitty (160).

### **3.1.13. Composición dieta materna**

La información dietética fue recogida mediante un cuestionario de frecuencia alimentaria (CFA) semicuantitativo, validado previamente en el estudio de cohorte prospectivo INMA (161), que fue administrado a las madres durante las visitas de seguimiento de la semana 20 de gestación y de 3 meses.

Se llevó a cabo una homogeneización de los cuestionarios. Posteriormente se realizaron las estimaciones nutricionales utilizando los datos de composición de alimentos

del Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación (2006), el Ministerio de Agricultura de Estados Unidos (USDA, 2016), las tablas de composición españolas del Centre d'Ensenyament Superior de Nutrició i Dietética (2018) y las tablas de composición de alimentos inglesas (162), así como la publicación de Olivares *et al.* (163) sobre ácido fólico.

Para este estudio se tuvieron en cuenta las siguientes estimaciones dietéticas: energía en kilocalorías al día, proteínas en gramos al día, carbohidratos en gramos al día (totales y azúcares) y grasas (totales, saturadas y poliinsaturadas) en gramos al día.

### **3.1.14. Scores de adherencia a dieta mediterránea**

Para evaluar el grado de adherencia a la dieta mediterránea durante el embarazo, se utilizaron dos scores: *Alternative Mediterranean Diet score* (aMED) (164) y *Relative Mediterranean Diet score* (rMED) (165). Ambos son una versión modificada del *Mediterranean Diet Score* (MDS) (166). Al igual que Chatzi *et al.* (167), no se incluyó el consumo del alcohol para calcular los scores debido a que la población diana eran mujeres embarazadas.

El score rMED fue propuesto por Buckland *et al.* en 2009 para la cohorte EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition - Spain*) (164). Este indicador tiene ocho componentes: verduras (excluyendo las patatas), frutas y frutos secos (excluyendo los zumos de frutas), cereales (incluyendo grano entero, harina refinada, arroz y pan), legumbres, pescado y marisco, productos lácteos (incluyendo productos altos y bajos en grasas, queso, yogur y postres de crema), carne (incluyendo carne blanca, roja y procesada) y aceite de oliva. Los consumos de los diferentes grupos de alimentos se transformaron a gramos por 1000 Kcal/día. Para asignar las puntuaciones, se utilizaron los terciles, y los valores 0, 1 y 2 se asignaron al primer, segundo y tercer tercil de consumo, excepto para las carnes y los productos lácteos que se asignaron, al contrario, el mayor tercil se puntuó como 0. El rango de puntuación fue de 0 (mínima adherencia) a 16 (máxima adherencia). Según la puntuación obtenida, la adherencia a la dieta mediterránea se clasificó en: baja (0-5), media (6-11) y alta (12-16).

El score aMED es una versión adaptada por Fung *et al.* en 2005 (165) y usada por Chatzi *et al.* en diferentes publicaciones (167). Este score tiene ocho componentes y una puntuación que va de 0 a 8. Para los componentes beneficiosos (verduras, frutas, pescado y marisco, frutos secos, legumbres y cereales), aquellas mujeres cuyo consumo estaba por debajo de la mediana se les asignó un valor de 0 y aquellas cuyo consumo fue mayor se

## Material y métodos

les asignó un valor de 1. Para los componentes considerados perjudiciales (carne roja, hígado, hamburguesas, carnes procesadas), la puntuación fue a la inversa. Para el consumo de grasas, se utilizó la ratio de consumo diario de grasas monoinsaturadas/saturadas. Según la puntuación obtenida, la adherencia a la dieta mediterránea se clasificó en baja (0-3), media (4-5) y alta (6-8).

Existen diferencias entre los dos scores empleados. El *score* aMED separa frutas y frutos secos en dos grupos independientes, no tiene en cuenta el consumo de productos lácteos en el indicador, sólo incluye el grano entero en el componente cereales y las carnes blancas no se incluyen en el grupo de carnes. Además, el *score* aMED incluye como fuente de grasas la ratio de grasas monoinsaturadas/saturadas. Por otro lado, el *score* rMED valora el aceite de oliva como un componente independiente en el puntaje.

### 3.2. Variables postnatales

#### 3.2.1. Edad gestacional

Se recogió la edad gestacional (EG) de los niños en el momento del parto, expresada en semanas. Además, los recién nacidos se clasificaron según edad gestacional en pretérminos (<37 semanas de EG) o a término ( $\geq 37$  semanas de EG).

#### 3.2.2. Sexo

Los recién nacidos se clasificaron en sexo femenino o masculino.

#### 3.2.3. Tipo de parto

Esta variable se recogió en la visita durante el parto. La finalización del parto se clasificó en vaginal eutócico, vaginal instrumentado (fórceps, ventosa, kiwi o espátulas) y cesárea (electiva o urgente).

#### 3.2.4. Somatometría al nacimiento y a los 3 meses

Estas medidas fueron registradas por un miembro del equipo NELA entrenado durante la visita en Maternidad en las primeras 48 horas (somatometría al nacimiento) y posteriormente en la visita de los 3 meses (somatometría a los 3 meses).

Las medidas antropométricas recogidas fueron: longitud, peso, perímetro cefálico, perímetro torácico, perímetro abdominal y perímetro braquial. A partir de las medidas de

peso y longitud, se calcularon las variables relación peso/talla (*weight-for-length, WFL*) e índice de masa corporal (IMC). El peso se expresó en gramos, la longitud y los perímetros en centímetros y el IMC en kg/m<sup>2</sup>.

Para las mediciones al nacimiento se utilizaron la balanza electrónica *SECA* (sensibilidad de 10 gramos) para el peso, el neonatómetro *Holtain* (lectura directa 188 mm-750 mm) para la longitud y una cinta métrica inextensible para los perímetros. Para las mediciones a los 3 meses se utilizaron la balanza electrónica *SECA 834* (capacidad máxima 20 kg, precisión 10 gramos) para el peso, el estadiómetro *SECA 417* (rango de medición 10-100 cm, precisión 1 mm) para la longitud y la cinta *SECA* (15-205 cm) para los perímetros.

Para el **cálculo del z-score** de estas medidas, se emplearon las tablas de referencia españolas “Estudios Españoles de Crecimiento 2010” (168), y las tablas internacionales de la OMS, para los RN a término (169,170), y las de *Intergrowth-21st*, para los RN pretérmino (171).

En el caso de las tablas españolas, el cálculo del *z-score* se realizó mediante la fórmula ya conocida:

$$ZS = (x - \bar{x}) / DE$$

ZS: *z-score*, x: valor medido,  $\bar{x}$ : media, DE: desviación estándar

Para el cálculo de *z-score* según la OMS se empleó el método LMS (172) utilizando la fórmula:

$$ZS = [(x/M)^L - 1] / (S*L)$$

ZS: *z-score*, x: valor medido, L: *lambda* (asimetría), M: *mu* (mediana), S: *sigma* (coeficiente de variación)

Para el cálculo de *z-score* en prematuro según *Intergrowth-21st* se utilizó el software disponible en su página web, que utiliza el modelo matemático desarrollado por este grupo (171).

### 3.2.5. Clasificación según peso al nacimiento

Según los valores de *z-score* y percentil calculado del peso al nacimiento, los niños se clasificaron en: pequeño para la edad gestacional (PEG) si percentil <10 o <-1,28 DE,

## Material y métodos

adecuado a la edad gestacional (AEG) si percentil 10-90 o grande para la edad gestacional (GEG) si percentil >90 o >+1,28 DE.

### **3.2.6. Estatus nutricional al nacimiento y a los 3 meses**

Para valorar el estado nutricional de los niños se siguieron los criterios internacionales de la OMS (173), utilizando los valores de *z-score* de las medidas relación peso/talla e IMC. Los niños se clasificaron en: desnutrición <-2 DE, normopeso -2 a +1 DE, riesgo de sobrepeso >+1 DE, sobrepeso >+2 DE, obesidad >+3 DE.

### **3.2.7. Masa grasa corporal a los 3 meses**

Para valorar la masa magra de los niños se midieron los pliegues cutáneos. Estas medidas fueron tomadas por un miembro del equipo NELA entrenado durante la visita la visita de los 3 meses. Los pliegues que se midieron fueron el bicipital, el tricipital, el subescapular y el suprailíaco, y se expresaron en milímetros (mm). Para su medición se empleó el plicómetro *Holtain Skinfold Caliper* y se realizaron dos mediciones de cada uno.

Se realizó el cálculo de la masa grasa corporal a partir de los pliegues subcutáneos obtenidos con la fórmula validada en menores de 4 meses de Schmelzle y Fusch (174):

$$\text{Masa grasa (g)} = (68.2 * \text{sumatorio pliegues}^{(0.0162 * \text{talla})}) - 172.8$$

### **3.2.8. Rápida ganancia ponderal**

Para calcular esta variable se utilizó la definición de Ong *et al.* (18), que consiste en un incremento de *z-score* de peso mayor de +0,67 DE. Un *z-score* de 0,67 representa el ancho de cada banda de percentiles en las tablas de crecimiento estándar (líneas de percentiles 2, 10, 25, 50, 75, 90 y 98); por lo tanto, un aumento de peso superior a + 0,67 DE indica un aumento en al menos una de estas bandas de percentiles. En nuestro caso el período seleccionado fue desde el nacimiento hasta los 3 meses de edad. En el caso de los prematuros se utilizó la edad corregida.

Dado que en la mayoría de los trabajos se emplean las tablas de la OMS (9,16,17,28), en el presente estudio se ha utilizado la definición de RGP con *z-score* de peso según la OMS para realizar los análisis.

### **3.2.9. Lactancia: tipo de lactancia y duración lactancia materna**

La duración de la lactancia materna en semanas, así como el tipo de lactancia durante los primeros 3 meses se recogió durante el cuestionario realizado en la visita de los 3 meses. El tipo de lactancia se clasificó teniendo en cuenta la definición de la OMS en materna exclusiva, predominantemente materna, mixta o artificial exclusiva (175).

## **4. TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS**

### **4.1. Sangre materna y sangre de cordón**

Se tomó una muestra de sangre venosa de las gestantes en la semana 24, coincidiendo con la visita para la realización de la prueba de O' Sullivan. Se extrajeron unos 10 ml de sangre venosa periférica. Se fraccionó la sangre extraída en dos tubos secos, uno para bioquímica y otro para el análisis de ácidos grasos.

Se tomaron muestras de sangre de cordón umbilical en el momento del parto. Se extrajeron unos 6 ml de sangre venosa umbilical, repartidos en 2 tubos secos, uno para determinación de ácidos grasos y otro para determinaciones bioquímicas. Se realizó el mismo procedimiento de recogida de muestras de sangre de arteria de cordón.

Se remitieron al laboratorio de Bioquímica, Hormonas y Hematología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Servicios de Análisis Clínico, Hematología y Medicina Nuclear) un tubo seco de sangre materna, otro de sangre venosa umbilical y otro de sangre arterial umbilical, para la realización de las determinaciones analíticas generales que se mencionan más adelante.

Por otro lado, los otros tubos secos de sangre materna y sangre umbilical fueron centrifugados inmediatamente tras su extracción para la obtención del suero. La centrifugación se realizó a 2500 rpm durante 5 minutos a 4°C (*Centrifuga KUBOTA 5900*, Japón) y el suero obtenido se almacenó en viales Eppendorf. Estas muestras de suero se conservaron congeladas a -80°C en el Biobanco del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, para el posterior análisis de ácidos grasos en el Departamento de Fisiología Animal de la Facultad de Biología de la Universidad de Murcia.

#### **4.2. Heces de los niños a los 3 meses**

En la visita del parto se entregó a los padres guantes, una duquesita estéril y un depresor para la recogida de la muestra de heces de la visita de los 3 meses, junto con la etiqueta identificadora.

La muestra debía recogerse 1 o 2 días antes de la visita o el mismo día. Para su recogida, la persona encargada debía lavarse las manos previamente con agua y jabón y colocarse los guantes. La muestra se tomaba directamente del pañal, ayudándose de un depresor estéril para introducir la muestra en el recipiente estéril, con la etiqueta identificadora correspondiente. Una vez recogida, el recipiente era cerrado y guardado en el congelador hasta su entrega en la visita de los 3 meses. Las muestras de heces congeladas entregadas por los padres fueron llevadas a Biobanco para su conservación a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Para el estudio de expresión génica intestinal se cogió una alícuota por cada paciente de 100 mg para su análisis en el Departamento de Fisiología Animal y el Servicio de Biología Molecular de la Universidad de Murcia.

### **5. DETERMINACIONES ANALÍTICAS**

#### **5.1. Glucosa basal en sangre materna**

La determinación de glucosa (mg/dl) basal en suero materno se determinó mediante técnica de glucosa hexoquinasa con lectura por espectrofotometría, dentro de la determinación de parámetros bioquímicos del estudio llevado a cabo en el laboratorio de Bioquímica Automatizada del Servicio de Análisis Clínico del HUVA en los sistemas *Roche/Hitachi cobas c®*.

#### **5.2. Ácidos grasos en sangre materna y de cordón**

Los lípidos se extrajeron de 100 uL de suero añadiendo cloroformo:metanol (2:1) según el método de Folch *et al.* (176). Previo a la extracción, se añadió 0,05 mg de ácido pentadecanoico como estándar interno.

Una vez obtenidos los extractos lipídicos se procedió a realizar el proceso de metilación de ácidos grasos por el método de Stoffel *et al.* (177), añadiendo un 1 ml de 3-n-HCl-metanólico (*Supelco, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.*) y calentándolo a  $90^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Los derivados se extrajeron en hexano y se almacenaron a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Los ésteres metílicos de ácidos grasos se analizaron mediante cromatografía gaseosa, utilizando un cromatógrafo de gases *Hewlett-Packard 6890 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE. UU.)* con una columna capilar *SP-2560 (100 m x 0.25 mm i.d. x 20 µm) (Supelco, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.)*. La temperatura del horno se programó a 175°C 30 minutos, con aumentos a 2°C/min hasta llegar a 230°C y se mantuvo a esa temperatura durante 17 minutos. El detector y el inyector se fijaron a una temperatura de 240°C y como fase móvil se usó helio a una presión de 45psi.

Se utilizó el *software ChemStation (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE. UU.)* para analizar los datos de ácidos grasos. Los picos se identificaron mediante comparación de sus tiempos de retención con los estándares apropiados de ésteres metílicos de ácidos grasos (*Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.*) y las concentraciones de ácidos grasos fueron determinadas en relación con el área del pico del estándar interno.

## **6. ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN GÉNICA INTESTINAL MEDIANTE UN MÉTODO NO INVASIVO**

Para el estudio de la expresión génica intestinal mediante análisis de *microarray* se empleó la técnica no invasiva optimizada por nuestro equipo (153).

El ARN total fue purificado a partir de muestras fecales de 100 mg. La extracción de ARN se realizó con el *RNeasy PowerMicrobiome kit* y el análisis de integridad se realizó con *Bioanalyzer 2100*.

Se llevó a cabo la purificación del ARN total presente en las heces mediante el *oligotex RNA mini Kit*, que utiliza columnas de resina de intercambio a las que se unen las colas de poli-A del ARN mensajero (ARNm) eucariota, permitiendo así lavar y eluir el ARNm eucariota unido, separándolo del procariota. A continuación, el ARNm purificado (650 pg) se procesó con el *GeneChip 3' IVT Pico Reagent kit (Affymetrix, ThermoFisher Scientific)* usando oligo-dT, que inicia la transcripción inversa en la cola de poli-A del ARNm. Las dianas de ADN complementario monocatenario (ADNc-mc) obtenidas a partir del ARNm fueron purificadas y posteriormente se realizó la fragmentación y el marcado terminal. (Figura 7).

## Material y métodos

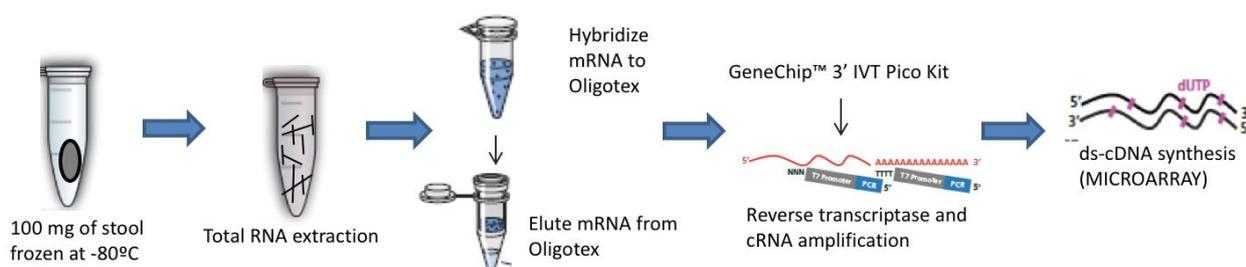


Figura 7. Método no invasivo validado por nuestro grupo de análisis de expresión génica intestinal a partir de muestra de heces. Extraído de Sánchez-Campillo *et al.* 2022 (153).

El ADNc-mc fragmentado y biotilado (2.3  $\mu$ g) fue hibridado con *Human S Clariom Arrays* (Affymetrix, ThermoFisher Scientific, P/N 902926), diseñado para proporcionar una extensa cobertura de más de 20800 genes conocidos. Tras la hibridación, los *arrays* fueron lavados y marcados utilizando el *GeneChip® Hybridization, Wash and Stain kit* (Affymetrix ThermoFisher Scientific, P/N 900720). Tras el análisis, los datos brutos de los *microarrays* fueron testados en *Affymetrix Expression Command Console* (Affymetrix, ThermoFisher Scientific) y todas las muestras debían pasar los criterios de calidad establecidos.

## 7. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN PULMONAR A LOS 3 MESES

El estudio de función pulmonar se realizó en un subgrupo de pacientes (n= 69), a los 3 meses de vida en los nacidos a término y a los 6 meses en los nacidos pretérminos. Los padres de los niños participantes firmaron previamente un consentimiento informado para la realización de la prueba.

Esta prueba se llevó a cabo en la consulta de Neumología Pediátrica del HCUVA. Se obtuvieron el volumen de gas intratorácico y las resistencias de la vía aérea mediante una oclusión respiratoria realizada por el pletismógrafo, siguiendo los estándares de la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society* (178). El equipo utilizado fue el Pletismógrafo *Master-Screen Baby Body* (Jaeger®, Alemania) y la máscara facial de un resucitador neonatal *Neopuff* (Fisher & Paykel Healthcare®, Nueva Zelanda). Los niños fueron sedados con hidrato de cloral oral y en todo momento se controló la saturación de oxígeno mediante pulsioxímetro.

Las medidas de función pulmonar obtenidas fueron: capacidad residual funcional (FVC) expresada en ml, volumen espiratorio forzado en los primeros 0,5 segundos (FEV<sub>05</sub>) en ml/s, flujo espiratorio forzado al 75% de la FVC (FEF<sub>75</sub>) en ml/s, flujo espiratorio forzado entre 25 y 75% del a FVC (FEF<sub>25-75</sub>) en ml/s y el cociente FEV<sub>05</sub>/FVC.

## 8. MEDICIÓN DE LOS RITMOS CIRCADIANOS A LOS 3 MESES

### 8.1. Material de medición

Se estudió en un grupo de paciente (n= 185) la maduración de los ritmos circadianos de actividad, temperatura y sueño a los 3 meses mediante el método propuesto por Larqué y colaboradores (133). Se diseñó un calcetín que incluía sensores de temperatura y actividad (Figura 8). Las mediciones se llevaron a cabo durante 3 días consecutivos.

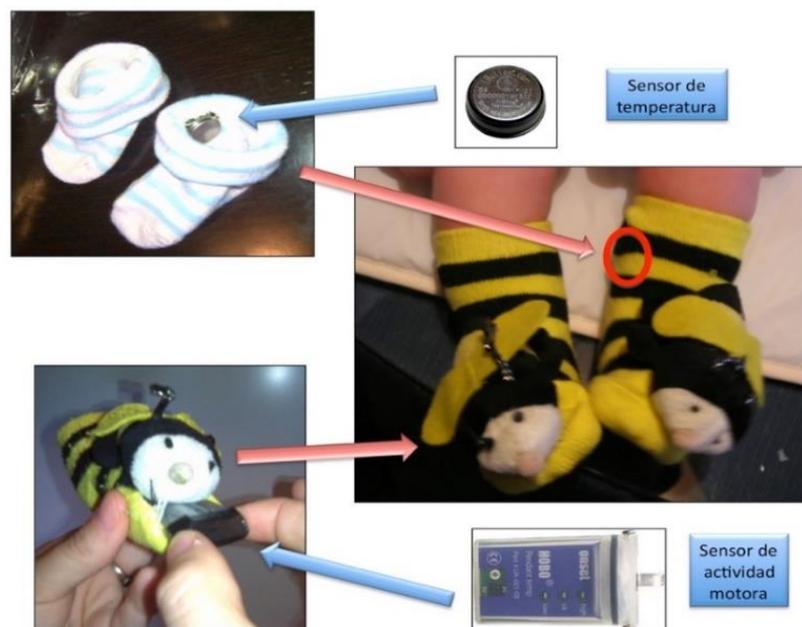


Figura 8. Calcetines con la colocación de los sensores de actividad y temperatura.

La temperatura se midió con el sensor *Termochron iButton® DS1922L* (Maxim, Dallas, Texas), que realiza registros cada 10 minutos. La información recogida se descargó en el ordenador mediante un adaptador (DS1402D), usando *iButton Viewer software* (v. 3.22; Dallas Semiconductor, Maxim Integrated Products, Sunnyvale, CA).

## Material y métodos

La actividad se midió mediante el sensor *HOBO Pendant G* (Onset, Bourne, Massachusetts), que realiza registros cada 2 minutos. La información recogida se descargó en el ordenador mediante una estación USB U1 y un acoplador *Pendant* (Onset), usando el *software HOBOWare* para Windows.

### 8.2. Evaluación de los ritmos

Los datos de temperatura y actividad descargados se analizaron con el *software CircadianwareTM v7.1.1*, desarrollado por el Departamento de Fisiología de la Universidad de Murcia.

#### 8.2.1. Análisis no paramétricos

Dado que muchos ritmos circadianos en humanos no son estrictamente sinusoidales, se han propuesto otros procedimientos, basados en técnicas no paramétricas, demostrándose una mayor sensibilidad de éstos con respecto a los análisis paramétricos para definir los ritmos circadianos en niños(133). De este tipo de análisis se obtienen los siguientes parámetros:

- Estabilidad interdiaria del ritmo (IS). Cuantifica la similitud entre los diferentes ciclos de 24 horas, es decir, la regularidad del patrón circadiano día a día. Es el valor del Chi cuadrado del periodograma de 24 horas normalizado según el número de datos, que puede ser fácilmente calculado como la proporción entre la varianza de la media de un patrón de 24 horas y la varianza global (179).
- Variabilidad intradiaria (IV). Cuantifica la fragmentación del ritmo, es decir, la frecuencia y la extensión de las transiciones entre períodos de valores altos y bajos de la variable dentro de cada día. Se calcula como la ratio entre los cuadrados medios de la diferencia entre las sucesivas horas (primera derivada) y los cuadrados medios de la media global (varianza global) (179).
- El valor de  $M_5$  es el valor medio de las cinco horas consecutivas en la que se producen los valores máximos de temperatura, es el equivalente no paramétrico de la acrofase. En cuanto a la actividad y el sueño, el cálculo del parámetro cambia y se determina el valor de  $M_{10}$ , que es el valor medio de las diez horas consecutivas en las que se producen los valores máximos del parámetro(179). También es posible calcular el tiempo de  $M_5$  y de  $M_{10}$ , que es la hora a la que se producen esos valores.

- El valor de  $L_{10}$  es el valor medio de las diez horas consecutivas en la que se producen los valores mínimos de temperatura. En cuanto a la actividad y el sueño, el cálculo del parámetro cambia y se determina el valor de  $L_5$ , que es el valor medio de las cinco horas consecutivas en las que se producen los valores mínimos del parámetro(179). Al igual que en el punto anterior, es posible calcular el tiempo de  $L_{10}$  y de  $L_5$ , que es la hora a la que se producen esos valores (179).
- Amplitud relativa (RA). Se conoce como la diferencia entre  $M_5$  y  $L_{10}$  en la temperatura, así como  $M_{10}$  y  $L_5$  en la actividad y el sueño (179).
- Índice dicotómico  $I < O$ . Se utiliza para determinar la concordancia del período de sueño nocturno de los niños con el período estándar de sueño. El valor de este índice puede variar desde 0% a 100%, considerándose el 100% cuando el período de sueño nocturno del niño coincide de manera completa con el período estándar de sueño, definido entre las 23.00 y las 07.00 horas (180).
- Variable integrada TA (temperatura-actividad). Se calcula para minimizar los artefactos asociados a las mediciones de temperatura y actividad. Para su obtención se normalizan las medidas de temperatura y actividad. Considerando que la máxima temperatura periférica ocurre de noche, cuando el sujeto se encuentra dormido, y los valores mínimos durante el día, cuando el individuo está despierto (181), y que en la actividad motora ocurre al contrario, se invierten los valores de temperatura. Finalmente se calcula la media de las dos variables normalizadas (182). Los parámetros de sueño se estiman a través de la integración de la variable TA.
- Índice de función circadiana (CFI). Este índice se utiliza para poder clasificar a los individuos de acuerdo con su estado de función circadiana, según describieron Ortiz-Tudela *et al.* (182). Este índice incorpora los parámetros IV, IS y RA, calculados de la variable TA. Sus valores oscilan entre 0, que indica ausencia de ritmo circadiano, y 1, un ritmo circadiano robusto (182).

### 8.2.3. Análisis de Fourier

Es un procedimiento matemático para la determinación de la periodicidad en series temporales con puntos a igual distancia, que se propuso ya que, en muchas series temporales, es frecuente que el cosinor no explique más de un 40% de la variación total; en estos casos el análisis de Fourier lograría un mejor ajuste de los datos. Se basa en la factorización de una serie de datos en componentes periódicos descritos por una función

cosenoidal (183). Cada componente del coseno se denomina armónico. En el estudio de ritmos circadianos en humanos se ha postulado el uso de 12 armónicos, con períodos entre 24 y 2 horas. Esto último es debido a que el ritmo de los recién nacidos y lactantes pequeños es ultradiano, con unos ritmos de alimentación de hasta aproximadamente cada 2 horas (133).

## 9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de las variables que influyen en la RGP se llevó a cabo utilizando el programa informático SPSS versión 24.0 (*IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.*).

Para determinar la normalidad de las variables cuantitativas se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov ( $n \geq 50$ ) o la prueba de Shapiro-Wilk ( $n < 50$ ). Las variables categóricas se expresaron en frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas de distribución normal se definieron con media y desviación estándar (DE) o error estándar de la media (EEM), y las no paramétricas, con mediana y rango intercuartílico (RIC).

Para el contraste de hipótesis de las variables categóricas se utilizó la prueba de  $\chi^2$  (Pearson) o la prueba exacta de Fisher. En el caso de las variables cuantitativas se empleó la prueba t de Student, si presentaban una distribución normal, o la prueba U de Mann-Whitney, si presentaban una distribución no normal.

Se llevó a cabo un análisis de covarianza (ANCOVA) para analizar los resultados de medidas antropométricas, función pulmonar y ritmos circadianos según RGP ajustados por posibles factores de confusión.

Para analizar la relación entre variables cuantitativas continuas se utilizó la correlación de Pearson (si presentaban distribución normal) o la correlación de Spearman (si la distribución era no normal).

Para comprobar qué variables se asociaron de forma independiente con la variable categórica RGP se realizó un análisis de regresión logística múltiple. Se incluyeron en el modelo aquellas variables que salieron estadísticamente significativas en el análisis univariante realizado previamente y que eran clínicamente relevantes. También se empleó este análisis para conocer que variables se asociaron con sobrepeso y obesidad a los 18 meses. Los resultados se expresaron con *odds ratio* e intervalo de confianza al 95%.

Las diferencias se consideraron significativas para un valor de  $p < 0,05$  en todos los casos.

### 9.1. Análisis de los datos de *microarray*

Para el análisis estadístico de los datos de *microarray* se utilizó el *software Partek Genomics Suite* (Partek Incorporated, St. Louis, EE. UU.) Los genes expresados diferencialmente (GDE) se analizaron utilizando *Partek Pathways* (basado en la base de datos *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*, KEGG) y *GO-Enrichment Analysis* (basado en la base de datos *Gene Ontology*) para obtener información sobre las rutas fisiológicas afectadas.

El preprocesamiento de los datos de *microarrays* se realizó por el método RMA (*Robust Multiarray Average*), que implica la corrección de fondo de los valores de intensidad sin procesar, transformación  $\log_2$ , normalización por cuantiles y sumarización.

Para determinar el grupo de genes que presentan patrones similares se llevó a cabo un Análisis de Componentes Principales (PCA). Para determinar los genes diferencialmente expresados con diferencias estadísticamente significativas se llevó a cabo un t-test (prueba paramétrica), con un umbral restrictivo de  $p\text{-valor} \leq 0,05$  y *fold-change*  $\geq |1,5|$ .



## **IV. RESULTADOS**



## 1. PREVALENCIA DE RÁPIDA GANANCIA PONDERAL SEGÚN LAS TABLAS DE REFERENCIA EMPLEADAS

La prevalencia de rápida ganancia ponderal en la cohorte NELA (n=611) según las tablas de referencia internacionales de la OMS y las nacionales de los Estudios Españoles de Crecimiento se muestra en la Tabla 1. El porcentaje de RGP varía según las tablas de referencia utilizadas para calcular el *z-score* de peso. La prevalencia de RGP estimada es mayor si se consideran los criterios españoles (32,1%) que si se consideran los criterios de la OMS (18,7%) (Tabla 2).

Tabla 2. Prevalencia de rápida ganancia ponderal según las tablas de referencia de la OMS (2006) y los Estudios Españoles de Crecimiento (2010)

	RGP OMS	RGP Carrascosa
<b>n</b>	114	196
<b>%</b>	18,7%	32,1%

Dado que en la mayoría de los trabajos se emplean las tablas de la OMS para el cálculo de *z-score* de peso para el posterior análisis de RGP, a partir de este punto se muestran los análisis realizados con la definición de RGP con *z-score* de peso según la OMS para la población del presente estudio.

## 2. FACTORES PREDICTORES DE RÁPIDA GANANCIA PONDERAL

### 2.1. Variables maternas sociodemográficas, antropométricas y médicas

Las variables maternas antropométricas y sociodemográficas que pueden influir en la RGP se pueden ver en las Tablas 3 y 4, encontrándose diferencias significativas en las medidas de peso e índice de masa corporal maternos antes de quedar embarazada (Tabla 3) y en el nivel educacional (Tabla 4).

La Tabla 3 recoge las medidas antropométricas maternas y la clasificación del estado nutricional. Las madres de aquellos niños con RGP presentaron un IMC pregestacional menor a las madres de los controles ( $p=0,003$ ). También encontramos diferencias en la clasificación del estado nutricional según IMC, a expensas de la

## Resultados

categoría de bajo peso, siendo mayor el porcentaje de madres con bajo peso en el grupo de RGP, sin hallarse diferencias significativas en el resto de las categorías. Las madres de niños con RGP presentaron un peso menor a las madres de los controles de forma significativa en las diferentes etapas, desde el inicio del embarazo hasta el tercer trimestre. Aunque el incremento de peso en las madres de RGP fue también menor, no fue estadísticamente significativo ( $p=0,055$ ) aunque sí con una clara tendencia estadística. No hubo diferencias en la talla materna entre grupos.

Tabla 3. Variables maternas antropométricas.

	<b>Total</b> <b>(n=611)</b>	<b>RGP</b> <b>(n=114)</b>	<b>Control</b> <b>(n=497)</b>	<b>p</b>
<b>IMC pregestacional (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,58 ± 4,29	22,77 ± 4,04	24,12 ± 4,38	<b>0,003</b>
<b>Peso madre (kg)</b>				
Pregestacional	63,64 ± 12,57	60,61 ± 11,57	65,04 ± 12,81	<b>0,001</b>
Semana 20	70,10 ± 12,43	66,75 ± 11,71	71,59 ± 12,53	<b>&lt;0,001</b>
Semana 32	74,98 ± 11,93	70,00 ± 9,38	76,39 ± 11,84	<b>0,011</b>
<b>Talla de la madre (cm)</b>	164,17 ± 5,70	163,06 ± 5,74	164,10 ± 5,86	0,088
<b>Estado nutricional según IMC</b>				
Bajo peso	25 (4,1%)	9 (8%)	16 (3,2%)	<b>0,023</b>
Normopeso	400 (65,8%)	78 (69,6%)	322 (64,9%)	0,462
Sobrepeso	131 (21,5%)	19 (17%)	112 (22,6%)	0,169
Obesidad	52 (8,6%)	6 (5,4%)	46 (9,3%)	0,168
<b>Ganancia de peso (kg)</b>	12,11 ± 4,59	11,40 ± 4,03	12,36 ± 4,84	0,055

Resultados expresados como media ± DE para variables cuantitativas paramétricas; n (%) para variables cualitativas. Análisis estadístico RGP vs control mediante T de Student para variables paramétricas; Chi-cuadrado, para variables cualitativas. Diferencias significativas entre RGP vs control  $p<0,05$ . Abreviaturas: IMC: Índice de masa corporal.

Respecto a las variables sociodemográficas (Tabla 4), las madres de niños con RGP tenían un menor nivel educativo que las controles, aunque sin diferencias en cuanto al nivel de estudios universitarios. Con respecto a la clase social, se observó una tendencia a mayor porcentaje de madres desempleadas en el grupo RGP, pero sin alcanzar la significación estadística. En relación con la zona de residencia, un mayor porcentaje de madres con RGP vivía en urbanizaciones con respecto a las madres del grupo control.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en otras variables maternas como diabetes gestacional, nivel de glucosa en semana 20, hipertensión

gestacional, enfermedad alérgica, consumo de probióticos y antibióticos, embarazos previos o modo de parto (Tabla 4).

Tabla 4. Variables maternas sociodemográficas y obstétricas.

	<b>Total</b> <b>(n=611)</b>	<b>RGP</b> <b>(n=114)</b>	<b>Control</b> <b>(n=497)</b>	<b>p</b>
<b>Edad madre (años)</b>	33,06 ± 4,42	32,81 ± 4,47	32,82 ± 4,63	0,980
<b>Zona de residencia</b>				
Urbana	441 (72,1%)	76(66,7%)	365 (73,4%)	0,145
Urbanización	85 (13,9%)	23 (20,2%)	62 (12,5%)	<b>0,032</b>
Campo	85 (13,9%)	15 (13,2%)	70 (14,1%)	0,797
<b>Nivel educacional</b>				
Secundaria incompleta o inferior	112 (18,3%)	30 (26,3%)	82 (16,5%)	<b>0,015</b>
Secundaria completa	141 (23,1%)	18 (15,8%)	123 (24,7%)	<b>0,041</b>
Universitaria	358 (58,6%)	66 (57,9%)	292 (58,8%)	0,867
<b>Clase social</b>				
Directivos/técnicos	232 (38%)	36 (31,6%)	196 (39,4%)	0,119
Administrativos/intermedios	141 (23,1%)	25 (21,9%)	116 (23,3%)	0,747
Trabajadores manuales	111 (18,2%)	22 (19,3%)	89 (17,9%)	0,728
Desempleados	127 (20,8%)	31 (27,2%)	96 (19,3%)	0,062
<b>Partos previos</b>				0,448
0	309 (50,6%)	54 (47,4%)	255 (51,3%)	
≥1	302 (49,4%)	60 (52,6%)	242 (48,7%)	
<b>Hipertensión en el embarazo</b>	18 (3%)	6 (33,3%)	12 (2,4%)	0,091
<b>Preeclampsia</b>	7 (1,3%)	1 (1%)	6 (1,4%)	0,778
<b>Diabetes mellitus gestacional</b>	48 (7,9%)	11 (9,8%)	37 (7,5%)	0,406
<b>Glucosa basal (mg/dl) en s.20</b>	76,98 ± 6,69	76,28 ± 7,05	77,26 ± 7,04	0,189
<b>Alergia</b>	171 (28%)	34 (29,8%)	137 (27,6%)	0,448
<b>Antibióterapia 3<sup>er</sup> trimestre</b>	79 (13,5%)	20 (18,5%)	59 (12,4%)	0,093
<b>Probióticos en el embarazo</b>	104 (17%)	16 (15%)	88 (18,5%)	0,388
<b>Modo de parto</b>				0,958
Vaginal	472 (77,4%)	88 (77,2%)	384 (77,4%)	
Cesárea	138 (22,6%)	26 (22,8%)	112 (22,6%)	

Resultados expresados como media ± DE para variables cuantitativas paramétricas; n (%) para variables cualitativas. Análisis estadístico RGP vs control mediante T de Student para variables paramétricas; Chi-cuadrado, para variables cualitativas. Diferencias significativas RGP vs control p<0,05.

## 2.2. Estilo de vida materno en semana 20

Las variables relacionadas con el estilo de vida materno durante el embarazo se recogen en la Tabla 5, encontrándose diferencias significativas en el consumo de tabaco

## Resultados

y alcohol, siendo mayor en el grupo de madres con RGP. No hubo diferencias significativas en la actividad física, valorada en METS, ni en las horas de sueño entre ambos grupos.

Tabla 5. Estilo de vida materno durante el embarazo.

	<b>Total</b> <b>(n=611)</b>	<b>RGP</b> <b>(n=114)</b>	<b>Control</b> <b>(n=497)</b>	<b>p</b>
<b>Tabaco en el embarazo</b>	90 (14,7%)	29 (26,9%)	61 (12,8%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Alcohol en semana 20</b>	36 (5,9%)	8 (7%)	28 (5,6%)	0,352
<b>Alcohol en semana 32</b>	38 (6,2%)	13 (12%)	25 (5,3%)	<b>0,010</b>
<b>Actividad física (METS horas/día)</b>	39,80 ±4,34	40,34 ± 4,82	39,79 ± 4,31	0,233
<b>Horas de sueño/día</b>	8,09 ±1,45	8,00 ± 1,58	8,13 ± 1,41	0,419

Resultados expresados como media ± DE para variables cuantitativas paramétricas; Mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas; n (%) para variables cualitativas. Análisis estadístico RGP vs control mediante T de Student para variables paramétricas; U de Mann-Whitney, para variables no paramétricas; Chi-cuadrado, para variables cualitativas. Diferencias significativas RGP vs control  $p < 0,05$ . Abreviaturas: METS: metabolic equivalents for task.

El consumo de tabaco durante toda la gestación fue mayor en el grupo de madres de niños RGP ( $p < 0,001$ ). Con respecto al alcohol, no hubo diferencias en su consumo en semana 20, sin embargo, sí se observaron diferencias significativas en la semana 32, periodo en el que el alcohol tiene gran repercusión en el crecimiento fetal, siendo significativamente mayor en el grupo de RGP. El consumo de alcohol al que hicieron referencia la mayoría de las madres fue un consumo ocasional (una vez al mes o menos) de bebidas de baja graduación (vino/cerveza).

La Tabla 6 recoge la dieta materna en semana 20. Las madres de nuestra cohorte se caracterizaron en general por una dieta hiperproteica (>15% de energía), con un consumo elevado de grasas (>35% de energía) y baja en carbohidratos en la semana 20 de gestación.

Las madres de niños con RGP, aunque tenían menor peso pregestacional y menos ganancia de peso durante el embarazo, consumieron una dieta con más calorías, carbohidratos, grasas totales, tanto saturadas como mono y poliinsaturadas, y una tendencia a más azúcares. Sin embargo, si atendemos al porcentaje calórico aportado por los macronutrientes principales no hubo diferencias entre grupos, aunque sí una tendencia a menor aporte proteico en el grupo de madres de niños con RGP (Tabla 6).

Tabla 6. Dieta materna en la semana 20 de gestación.

	<b>Total</b> (n=611)	<b>RGP</b> (n=114)	<b>Control</b> (n=497)	<b>p</b>
<b>Macronutrientes (g/día)</b>				
Proteínas	100,66 ± 28,11	103,81 ± 29,71	99,93 ± 27,71	0,198
Carbohidratos	230,90 ± 74,32	245,25 ± 80,58	227,57 ± 72,47	<b>0,027</b>
Azúcares	90,38 ± 35,85	95,18 ± 36,45	89,27 ± 35,66	0,125
Grasas totales	91,52 ± 30,37	98,71 ± 36,86	89,85 ± 28,44	<b>0,021</b>
- Grasas saturadas	25,98 ± 10,68	27,87 ± 13,95	25,54 ± 9,74	<b>0,042</b>
- Grasas monoinsaturadas	39,83 ± 13,26	43,25 ± 15,14	39,23 ± 12,87	<b>0,005</b>
- Grasas poliinsaturadas	18,08 ± 6,50	19,68 ± 7,48	17,79 ± 6,42	<b>0,017</b>
<b>Calorías al día (kcal)</b>	2114,93 ± 590,05	2248,67 ± 691,41	2083 ± 560,23	<b>0,009</b>
<b>Porcentaje energía</b>				
Proteínas	19,23 ± 2,93	18,74 ± 3,06	19,35 ± 2,89	0,051
Carbohidratos	43,61 ± 6,30	43,62 ± 5,65	43,61 ± 6,45	0,989
Azúcares	17,13 ± 4,69	17,07 ± 4,52	17,14 ± 4,74	0,890
Grasas totales	39,29 ± 5,45	39,29 ± 5,45	38,71 ± 5,56	0,326
- Grasas saturadas	27,91 ± 5,06	27,37 ± 5,57	28,04 ± 4,93	0,212
- Grasas monoinsaturadas	43,36 ± 5,86	43,26 ± 7,11	43,39 ± 5,53	0,834
- Grasas poliinsaturadas	19,74 ± 3,84	19,64 ± 4,45	19,77 ± 3,68	0,212
<b>Score dieta mediterránea</b>				
rMED	8,21 ± 2,59	7,74 ± 2,65	8,16 ± 2,57	0,127
aMED	3,92 ± 1,80	3,80 ± 1,67	3,94 ± 1,83	0,477
<b>Clasificación rMED</b>				
Baja (0-5)	91 (14,9%)	23 (20,2%)	68 (13,7%)	0,079
Media (6-11)	471 (77,1%)	83 (72,8%)	388 (78,1%)	0,228
Alta (12-16)	49 (8%)	8 (7%)	41 (8,2%)	0,662
<b>Clasificación aMED</b>				
Baja (0-3)	239 (39,1%)	43 (40,2%)	196 (42,5%)	0,735
Media (4-5)	216 (35,4%)	50 (46,7%)	166 (36%)	<b>0,035</b>
Alta (≥6)	113 (18,5%)	14 (13,1%)	99 (21,5%)	0,058

Resultados expresados como media ± DE para variables cuantitativas paramétricas; n (%) para variables cualitativas. Análisis estadístico RGP vs control mediante T de Student para variables paramétricas; Chi-cuadrado, para variables cualitativas. Diferencias significativas RGP vs control  $p < 0,05$ . Abreviaturas: aMED: Alternative Mediterranean Diet; rMED: Relative Mediterranean Diet.

## Resultados

Se valoró la adherencia a la dieta mediterránea con dos scores, *Alternative Mediterranean Diet* (aMED) y *Relative Mediterranean Diet* (rMED), que, como comentamos en Material y métodos, difieren en la determinación de los alimentos que componen cada grupo y los criterios de puntuación. Por este motivo, la adherencia a la dieta mediterránea varía según el score empleado, siendo mejor valorada con rMED. Según el score aMED, se observa una clara tendencia a menor adherencia alta en el grupo de madres con RGP ( $p=0,058$ ). Con la clasificación rMED, se observa una tendencia a mayor porcentaje de madres del grupo RGP con adherencia baja a la dieta mediterránea (Tabla 6).

### 2.3. Factores paternos sociodemográficos, antropométricos y de estilo de vida

En la Tabla 7 se muestran las variables paternas que pueden influir en la RGP. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables sociodemográficas ni en las medidas antropométricas entre grupos.

Tabla 7. Variables paternas antropométricas y sociodemográficas.

	Total (n=611)	RGP (n=114)	Control (n=497)	p
<b>Edad padre (años)</b>	35,07 ± 5,13	35,09 ± 5,11	35,07 ± 5,14	0,968
<b>Peso padre (kg)</b>	83,48 ± 12,85	83,97 ± 13,47	83,38 ± 12,76	0,656
<b>Talla padre (cm)</b>	178,06 ± 7,13	177,59 ± 6,94	177,88 ± 7,24	0,705
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,27 ± 3,91	26,63 ± 3,89	26,30 ± 3,90	0,407
<b>Nivel educacional</b>				
Secundaria incompleta o inferior	85 (13,9%)	20 (17,5%)	65 (13,1%)	0,214
Secundaria completa	271 (44,3%)	48 (42,1%)	223 (44,9%)	0,592
Universitaria	255 (41,7%)	46 (40,4%)	209 (42,1%)	0,740
<b>Clase social</b>				
Directivos/técnicos	228 (37,3%)	43 (37,7%)	185 (37,2%)	0,921
Administrativos/intermedios	97 (15,9%)	16 (14%)	81 (16,3%)	0,551
Trabajadores manuales	250 (40,9%)	47 (41,2%)	203 (40,8%)	0,940
Desempleados	36 (5,9%)	8 (7%)	28 (5,6%)	0,571
<b>Tabaco</b>	203 (33,2%)	39 (34,2%)	164 (33%)	0,804

Resultados expresados como media ± DE para variables cuantitativas paramétricas; n (%) para variables cualitativas. Análisis estadístico RGP vs control mediante T de Student para variables paramétricas; Chi-cuadrado, para variables cualitativas. Diferencias significativas RGP vs control  $p<0,05$ . Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal.

## 2.4. Variables fetales y al nacimiento

En las Tabla 8 se muestran las variables fetales y al nacimiento, encontrándose diferencias significativas tanto en la biometría fetal en semana 32 como en las medidas antropométricas al nacimiento entre grupos, siendo menores en los niños con RGP.

Tabla 8. Biometría fetal en semana 32 y otras variables al nacimiento.

	<b>Total</b> <b>(n=611)</b>	<b>RGP</b> <b>(n=114)</b>	<b>Control</b> <b>(n=497)</b>	<b>p</b>
<b>CFA (mm)</b>	291,43 ± 18,00	286,32 ± 17,77	293,56 ± 17,60	<b>&lt;0,001</b>
<b>PFE (g)</b>	2178,27 ± 343,38	2103,18 ± 329,98	2218,83 ± 344,02	<b>0,001</b>
<b>CIR</b>	6 (1%)	3 (2,6%)	3 (0,6%)	0,082
<b>Sexo</b>				0,985
Mujeres	306 (50,1%)	57 (50%)	249 (50,1%)	
Hombres	305 (49,9%)	57 (50%)	248 (49,9%)	
<b>EG (semanas)</b>	39,55 ± 1,56	39,16 ± 1,45	39,64 ± 1,64	<b>0,003</b>
<b>Clasificación EG</b>				0,147
A término	578 (94,4%)	111 (97,4%)	467 (94%)	
Pretérmino	33 (5,4%)	3 (2,6%)	30 (6%)	
<b>Peso (g)</b>	3240,98 ± 485,17	2915,00 ± 376,44	3315,75 ± 477,19	<b>&lt;0,001</b>
<b>Longitud (cm)</b>	50,58 ± 2,24	49,57 ± 1,85	50,81 ± 2,26	<b>&lt;0,001</b>
<b>PC (cm)</b>	34,37 ± 1,56	33,80 ± 1,34	34,50 ± 1,59	<b>&lt;0,001</b>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	12,61 ± 1,35	11,84 ± 1,23	12,79 ± 1,32	<b>&lt;0,001</b>
<b>Z-score longitud</b>	0,72 ± 1,08	0,09 ± 0,97	0,86 ± 1,06	<b>&lt;0,001</b>
<b>Z-score PC</b>	0,16 ± 1,27	-0,29 ± 1,09	0,27 ± 1,28	<b>&lt;0,001</b>
<b>Z-score IMC</b>	-0,59 ± 1,06	-1,30 ± 1,03	-0,81 ± 1,22	<b>&lt;0,001</b>
<b>Z-score peso/talla</b>	-0,91 ± 1,23	-1,34 ± 1,17	-0,81 ± 1,22	<b>&lt;0,001</b>

Resultados expresados como media ± DE para variables cuantitativas paramétricas; n (%) para variables cualitativas. Análisis estadístico RGP vs control mediante T de Student para variables paramétricas; Chi-cuadrado, para variables cualitativas. Diferencias significativas RGP vs control  $p < 0,05$ . Abreviaturas: CIR: crecimiento intrauterino retardado; EG: edad gestacional; PC: perímetro cefálico; IMC: índice de masa corporal; peso/talla: relación peso/talla; PN: peso al nacimiento.

Ya desde el embarazo, los niños con RGP de la cohorte NELA mostraron en la ecografía de la semana 32 una circunferencia abdominal y un peso fetal estimado menores que los controles. Sin embargo, no hubo diferencias en el diagnóstico ecográfico de crecimiento intrauterino retardado según las tablas de Figueras *et al.* entre grupos.

## Resultados

Estas diferencias apreciadas prenatalmente, también se observaron al nacimiento en las distintas medidas antropométricas y sus *z-scores* calculados según la OMS. Los niños con RGP presentaron al nacimiento menor *z-score* de peso, longitud, perímetro cefálico, IMC y relación peso/talla que aquellos niños sin RGP.

No hubo diferencias en el porcentaje de niños prematuros (<37 semanas) entre grupos. Sin embargo, si tenemos en cuenta la edad gestacional como una variable numérica en el cálculo estadístico, la media de semanas de edad gestacional del grupo RGP fue significativamente menor que la del grupo control (Tabla 8).

En la Tabla 9 se muestra la clasificación de los niños según su peso al nacimiento. En el grupo de RGP el número de recién nacidos pequeños para la edad gestacional fue significativamente mayor (25,4%) y ninguno grande para la edad gestacional, además el porcentaje de niños adecuados a la edad gestacional fue menor. En el grupo control, la mayoría se clasificaron como AEG y hasta un 11,5% como GEG, mientras que el número de PEG fue mucho menor.

Tabla 9. Clasificación según peso al nacimiento y estado nutricional según *z-score* de índice de masa corporal y relación peso/talla al nacimiento.

	<b>Total (n=611)</b>	<b>RGP (n=114)</b>	<b>Control (n=497)</b>	<b>p</b>
<b>Clasificación según PN</b>				
PEG	56 (9,2%)	29 (25,4%)	27 (5,4%)	<b>&lt;0,001</b>
AEG	498 (81,5%)	85 (74,6%)	413 (83,1%)	<b>0,034</b>
GEG	57 (9,3%)	0 (0%)	57 (11,5%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Estado nutricional ZS-IMC</b>				
Desnutrición	53 (9,2%)	26 (23,4%)	27 (5,8%)	<b>&lt;0,001</b>
Normopeso	489 (84,9%)	83 (74,8%)	406 (87,3%)	<b>0,032</b>
Riesgo sobrepeso	34 (5,9%)	2 (1,8%)	32 (6,9%)	<b>0,049</b>
<b>Estado nutricional ZS-peso/talla</b>				
Desnutrición	102 (16,9%)	35 (31,3%)	67 (13,6%)	<b>&lt;0,001</b>
Normopeso	471 (78,1%)	75 (67%)	396 (80,7%)	<b>0,001</b>
Riesgo sobrepeso	30 (5,0%)	2 (1,8%)	28 (5,7%)	0,084

Resultados expresados como n (%). Análisis estadístico RGP vs control mediante Chi-cuadrado. Diferencias significativas RGP vs control  $p < 0,05$ . Abreviaturas: PN: peso al nacimiento; PEG: pequeño para la edad gestacional; AEG: adecuado a la edad gestacional; GEG: grande para la edad gestacional; IMC: índice masa corporal; peso/talla: relación peso/talla.

Si atendemos al estado nutricional según el *z-score* de la relación peso/talla o *z-score* de IMC (Tabla 9), la mayoría de los niños fueron normopeso y el porcentaje de los

clasificados al nacimiento como riesgo de sobrepeso fue muy bajo, sin detectarse ningún niño con sobrepeso u obesidad. Por otra parte, sí se observaron diferencias significativas en el estado nutricional entre grupos, presentando el grupo RGP mayor porcentaje de niños con desnutrición y menor número de niños con normopeso respecto al grupo control. Además, el porcentaje de niños con riesgo de sobrepeso también fue mayor en el grupo control.

## 2.5. Ácidos grasos maternos y en sangre de cordón

Los ácidos grasos analizados en suero materno en la semana 24 y en sangre de cordón umbilical venosa se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Ácidos grasos en suero materno y sangre venosa de cordón umbilical.

	Total	RGP	Control	p
<b>Suero materno (semana 24)</b>	<b>n=591</b>	<b>n=108</b>	<b>n=483</b>	
AG totales (g/dl)	4,66 ± 1,01	4,71 ± 0,94	4,56 ± 1,01	0,157
AGS (%)	32,88 ± 2,66	32,50 ± 1,93	32,97 ± 2,79	0,099
AGM (%)	22,89 ± 2,73	23,31 ± 2,73	22,80 ± 2,72	0,078
AGPI (%)	44,22 ± 3,18	9,43 ± 2,64	9,30 ± 2,87	0,877
AGPI-CL n6 (%)	9,55 ± 1,52	9,58 ± 1,44	9,54 ± 1,54	0,647
AGPI-CL n3 (%)	4,27 ± 1,26	4,12 ± 1,09	4,30 ± 1,29	0,771
Ratio n6/n3	9,32 ± 2,83	9,43 ± 2,64	9,30 ± 2,87	0,187
DHA (%)	3,72 ± 0,93	3,55 ± 0,80	3,66 ± 0,91	0,250
<b>Cordón umbilical vena</b>	<b>n=325</b>	<b>n=60</b>	<b>n=265</b>	
AG totales (g/dl)	1,58 ± 0,65	1,57 ± 0,49	1,57 ± 0,66	0,936
AGS (%)	41,37 ± 3,19	40,84 ± 2,88	41,48 ± 3,25	0,159
AGM (%)	22,98 ± 2,76	23,03 ± 2,94	22,97 ± 2,73	0,875
AGPI (%)	35,64 ± 3,33	36,13 ± 4,23	35,53 ± 3,08	0,204
AGPI-CL n6 (%)	16,93 ± 2,35	16,99 ± ,283	16,91 ± 2,23	0,941
AGPI-CL n3 (%)	6,02 ± 1,98	6,04 ± 2,35	6,02 ± 1,89	0,823
Ratio n6/n3	5,33 ± 3,15	5,37 ± 1,51	5,33 ± 3,41	0,930
DHA (%)	5,55 ± 1,56	5,59 ± 1,04	5,51 ± 1,24	0,817

Resultados expresados como media ± DE. Análisis estadístico RGP vs control mediante T de Student. Diferencias significativas RGP vs control  $p < 0,05$ . Abreviaturas: AG: ácidos grasos; AGS: ácidos grasos saturados; AGM: ácidos grasos monoinsaturados; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; AGPI-CL n6: ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n6, AGPI-CL n3: ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n3; DHA: ácido docosahexaenoico.

No se encontraron diferencias en el perfil de ácidos grasos materno entre grupos, e incluso las madres del grupo RGP tendieron a tener menores niveles de ácidos grasos saturados y mayores de monoinsaturados en la semana 24 de embarazo. Cuando

## Resultados

analizamos la sangre de cordón, las diferencias en el perfil de ácidos grasos fueron incluso menores, probablemente debido al menor número de muestras analizadas de sangre venosa de cordón.

### 2.6. Lactancia durante los primeros 3 meses de vida

La Tabla 11 muestra el tipo de lactancia durante los primeros 3 meses de vida y la duración de la lactancia materna. No hubo diferencias en el tipo de lactancia entre grupos, a pesar de que la lactancia artificial se suele relacionar con la rápida ganancia de peso y el riesgo de obesidad. Tampoco se encontraron diferencias significativas en la duración de la lactancia materna entre grupos.

Tabla 11. Clasificación y duración de la lactancia en los primeros 3 meses de vida.

	<b>Total</b> (n=611)	<b>RGP</b> (n=114)	<b>Control</b> (n=497)	<b>p</b>
<b>Tipo lactancia</b>				
Materna exclusiva	286 (46,8%)	51 (44,7%)	235 (47,3%)	0,623
Materna predominante	30 (4,9%)	4 (3,5%)	26 (5,2%)	0,443
Mixta	246 (40,3%)	49 (43%)	197 (39,6%)	0,511
Artificial	49 (8%)	10 (8,8%)	39 (7,8%)	0,743
<b>LM predominante (semanas)</b>	11,38 ± 5,56	11,75 ± 6,12	11,39 ± 5,50	0,608
<b>LM exclusiva (semanas)</b>	10,08 ± 5,78	10,26 ± 6,34	10,04 ± 5,66	0,759

Resultados expresados como media ± DE para variables cuantitativas paramétricas; n (%) para variables cualitativas. Análisis estadístico RGP vs control mediante T de Student para variables cuantitativas paramétricas; Chi-cuadrado, para variables cualitativas. Diferencias significativas RGP vs control  $p < 0,05$ . Abreviaturas: LM: lactancia materna.

### 2.7. Dieta materna a los 3 meses de edad postnatal

En la Tabla 12 se muestra la dieta materna a los 3 meses de edad postnatal. Las madres continuaron con una dieta hiperproteica, con alto contenido en grasas y bajo aporte de hidratos de carbono, como ocurría en la semana 20 (Tabla 6). No se encontraron diferencias significativas en los macronutrientes y el aporte calórico diario entre grupos, aunque sí se observó una tendencia a un mayor consumo de azúcares en las madres del grupo RGP (Tabla 12).

La valoración de la adherencia a la dieta mediterránea varió según el score empleado (Tabla 12), como ya observamos al analizar la dieta de la semana 20 (Tabla 6), mientras que con rMED sólo un 18% presentó una adherencia baja, según aMED este

porcentaje fue casi del 40%. Según el score aMED, las madres de niños con RGP presentaron una adherencia media mayor, al igual que ocurría en la semana 20. Sin embargo, no se encontraron diferencias según la clasificación rMED.

Tabla 12. Dieta materna a los 3 meses.

	<b>Total</b> <b>(n=573)</b>	<b>RGP</b> <b>(n=105)</b>	<b>Control</b> <b>(n=468)</b>	<b>p</b>
<b>Macronutrientes (g/día)</b>				
Proteínas	100,10 ± 24,61	98,91 ± 21,44	100,36 ± 25,28	0,586
Carbohidratos	215,37 ± 66,17	221,48 ± 61,70	214,00 ± 67,11	0,295
Azúcares	3,31 ± 4,72	4,09 ± 5,35	3,14 ± 4,56	0,062
Grasas totales	93,68 ± 27,24	92,33 ± 24,81	93,98 ± 27,77	0,574
- Grasas saturadas	25,91 ± 8,47	25,67 ± 7,99	25,96 ± 8,59	0,749
- Grasas monoinsaturadas	41,66 ± 13,09	40,91 ± 11,72	41,99 ± 13,43	0,448
- Grasas poliinsaturadas	18,25 ± 6,29	18,34 ± 5,63	18,58 ± 6,43	0,719
<b>Calorías al día (kcal)</b>	<b>2077,70 ± 501,70</b>	<b>2085,08 ± 469,61</b>	<b>2076,05 ± 519,93</b>	<b>0,870</b>
<b>Porcentaje energía</b>				
Proteínas	19,49 ± 3,05	19,18 ± 2,80	19,56 ± 3,10	0,248
Carbohidratos	41,32 ± 6,61	42,35 ± 6,39	41,09 ± 6,64	0,078
Azúcares	16,61 ± 6,84	16,98 ± 6,35	16,53 ± 6,95	0,520
Grasas totales	40,50 ± 5,61	39,78 ± 5,34	40,66 ± 5,66	0,149
- Grasas saturadas	27,65 ± 4,32	27,78 ± 4,23	27,61 ± 4,34	0,710
- Grasas monoinsaturadas	44,51 ± 4,31	44,27 ± 3,90	44,56 ± 4,40	0,540
- Grasas poliinsaturadas	19,82 ± 3,30	19,84 ± 2,91	19,82 ± 3,38	0,950
<b>Score dieta mediterránea</b>				
rMED	7,99 ± 2,77	8,03 ± 2,95	7,98 ± 2,73	0,879
aMED	3,93 ± 1,86	3,93 ± 1,81	3,94 ± 1,87	0,719
<b>Clasificación rMED</b>				
Baja (0-5)	109 (17,8%)	21 (18,4%)	88 (17,7%)	0,857
Media (6-11)	438 (71,7%)	79 (69,3%)	359 (72,2%)	0,530
Alta (12-16)	64 (10,5%)	14 (12,3%)	50 (10,1%)	0,485
<b>Clasificación aMED</b>				
Baja (0-3)	237 (38,8%)	39 (34,2%)	198 (39,8%)	0,266
Media (4-5)	246 (40,3%)	56 (49,1%)	190 (38,2%)	<b>0,032</b>
Alta (≥6)	128 (20,9%)	19 (16,7%)	109 (21,9%)	0,213

Resultados expresados como media ± DE para variables cuantitativas paramétricas; n (%) para variables cualitativas. Análisis estadístico RGP vs control mediante T de Student para variables cuantitativas paramétricas; Chi-cuadrado, para variables cualitativas. Diferencias significativas RGP vs control p<0,05. Abreviaturas: aMED: Alternative Mediterranean Diet; rMED: Relative Mediterranean Diet

### 3. RÁPIDA GANANCIA PONDERAL Y ESTADO NUTRICIONAL A LOS 3 MESES

Los niños del grupo RGP presentaron un incremento de *z-score* de peso mayor con respecto a los niños del grupo control, como se aprecia en la Figura 9.

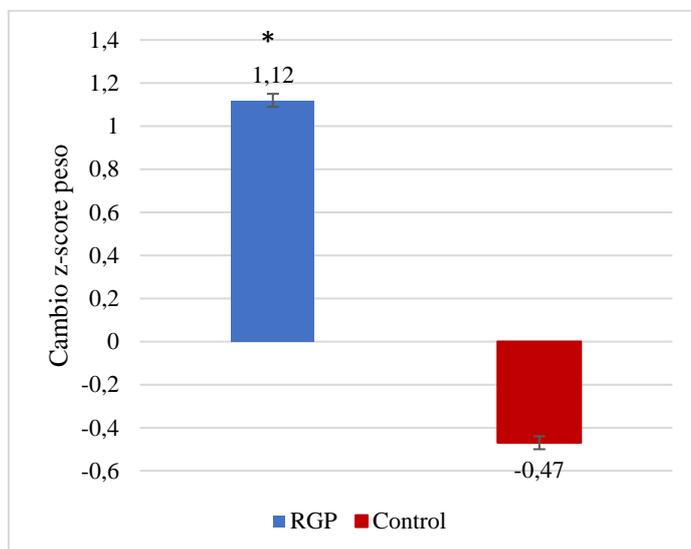


Figura 9. Cambio de *z-score* de peso (media  $\pm$  EEM) del nacimiento a los 3 meses. Diferencia estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) \*.

En la Figura 10 se muestran los *z-score* de peso a los 0 y a los 3 meses, observándose diferencias significativas entre grupos en ambos momentos. Los niños del grupo RGP presentaron menor *z-score* de peso al nacimiento que los controles, mientras que a los 3 meses tuvieron un *z-score* de peso significativamente mayor.

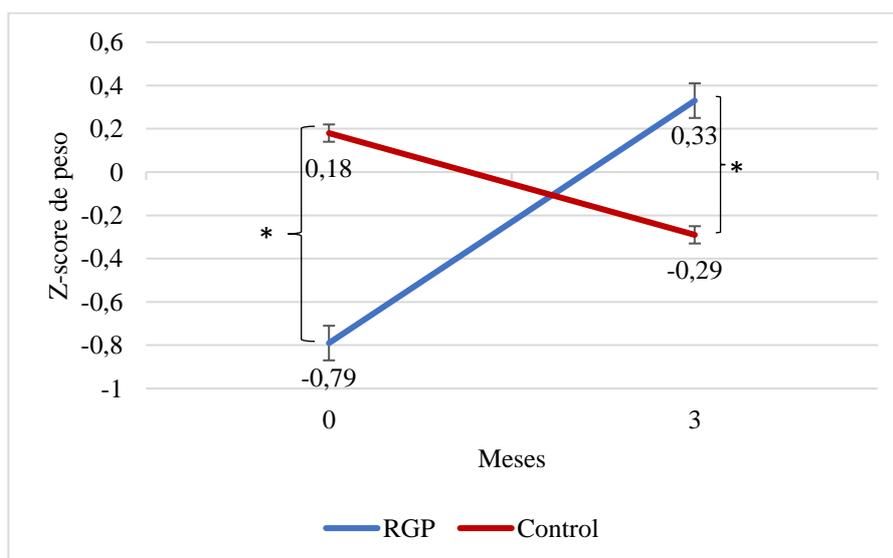


Figura 10. *Z-score* de peso (media  $\pm$  EEM) al nacimiento y a los 3 meses. Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) \*.

En la Tabla 13 se muestran el resto de las variables antropométricas y la clasificación del estado nutricional a los 3 meses. Los niños con RGP presentaron a los 3 meses valores mayores de las medidas antropométricas y sus *z-scores*, a excepción de la longitud, en comparación con los niños del grupo control, a diferencia de lo que ocurría al nacimiento (Tabla 8).

Tabla 13. Variables antropométricas y estado nutricional a los 3 meses.

	<b>Total</b> <b>(n=611)</b>	<b>RGP</b> <b>(n=114)</b>	<b>Control</b> <b>(n=497)</b>	<b>p</b>
<b>Peso (g)</b>	6234,19 ± 754,65	6655,11 ± 722,08	6137,65 ± 729,07	<b>&lt;0,001</b>
<b>Longitud (cm)</b>	61,74 ± 2,48	61,73 ± 2,29	61,74 ± 2,53	0,962
<b>PC (cm)</b>	40,94 ± 1,34	41,22 ± 1,38	40,88 ± 1,33	<b>0,014</b>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	16,33 ± 1,48	17,44 ± 1,43	16,07 ± 1,37	<b>&lt;0,001</b>
<b>Perímetro torácico (cm)</b>	41,21 ± 2,06	42,27 ± 2,05	40,97 ± 1,99	<b>&lt;0,001</b>
<b>Perímetro abdominal (cm)</b>	41,20 ± 2,55	42,99 ± 2,32	40,79 ± 2,42	<b>&lt;0,001</b>
<b>Perímetro braquial (cm)</b>	13,94 ± 1,09	14,46 ± 0,94	13,82 ± 1,09	<b>&lt;0,001</b>
<b>Z-score longitud</b>	0,12 ± 1,07	0,04 ± 1,01	0,14 ± 1,08	0,388
<b>Z-score PC</b>	0,43 ± 1,02	0,61 ± 1,01	0,38 ± 1,02	<b>0,032</b>
<b>Z-score IMC</b>	-0,31 ± 1,00	0,43 ± 0,90	-0,49 ± 0,94	<b>&lt;0,001</b>
<b>Z-score relación peso/talla</b>	-0,28 ± 1,06	0,47 ± 0,91	-0,46 ± 1,01	<b>&lt;0,001</b>
<b>Z-score perímetro braquial</b>	0,49 ± 0,98	0,95 ± 0,84	0,39 ± 0,99	<b>&lt;0,001</b>
<b>Clasificación ZS-IMC</b>				
Desnutrición	23 (3,8%)	0 (0%)	23 (4,7%)	<b>0,019</b>
Normopeso	531 (88,4%)	88 (77,9%)	443 (90,8%)	<b>0,001</b>
Riesgo sobrepeso	35 (5,8%)	18 (15,9%)	17 (3,5%)	<b>&lt;0,001</b>
Sobrepeso	12 (2%)	7 (6,2%)	5 (1%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Clasificación ZS-peso/talla</b>				
Desnutrición	33 (5,5%)	0 (0%)	33 (6,8%)	<b>0,005</b>
Normopeso	510 (85,3%)	86 (76,8%)	424 (87,2%)	<b>0,010</b>
Riesgo sobrepeso	44 (7,4%)	19 (17%)	25 (5,1%)	<b>&lt;0,001</b>
Sobrepeso	11 (1,8%)	7 (6,3%)	4 (0,8%)	<b>&lt;0,001</b>

Resultados expresados como media ± DE para variables cuantitativas paramétricas; n (%) para variables cualitativas. Análisis estadístico RGP vs control mediante T de Student para variables cuantitativas paramétricas; Chi-cuadrado, para variables cualitativas. Diferencias significativas RGP vs control  $p < 0,05$ . Abreviaturas: Índice de masa corporal; peso/talla: relación peso/talla.

Si atendemos al estado nutricional, clasificado tanto por *z-score* relación peso/talla como por *z-score* IMC, en el grupo RGP el porcentaje de niños con riesgo de sobrepeso

## Resultados

y sobrepeso fue mayor. Mientras que en el grupo control hubo más niños con normopeso y un pequeño porcentaje con desnutrición.

Los niños con RGP también presentaron valores mayores en las mediciones de los pliegues cutáneos a los 3 meses de edad (Tabla 14) resultando en una cantidad de masa grasa calculada mayor con respecto al grupo control (Figura 11).

Tabla 14. Pliegues cutáneos a los 3 meses.

	<b>Total</b> <b>(n=611)</b>	<b>RGP</b> <b>(n=114)</b>	<b>Control</b> <b>(n=497)</b>	<b>p</b>
<b>Pliegue bicipital (mm)</b>	6,18 ± 1,31	6,63 ± 1,42	6,08 ± 1,26	<b>&lt;0,001</b>
<b>ZS pliegue bicipital</b>	-0,20 ± 1,20	0,51 ± 1,11	-0,36 ± 1,16	<b>&lt;0,001</b>
<b>Pliegue tricipital (mm)</b>	8,32 ± 1,76	8,92 ± 1,81	8,19 ± 1,72	<b>&lt;0,001</b>
<b>ZS pliegue tricipital</b>	-0,99 ± 1,76	-0,59 ± 1,23	-1,09 ± 1,19	<b>&lt;0,001</b>
<b>Pliegue suprailíaco (mm)</b>	6,45 ± 1,48	7,30 ± 1,56	6,25 ± 1,40	<b>&lt;0,001</b>
<b>Pliegue subescapular (mm)</b>	7,60 ± 1,59	8,58 ± 1,74	7,37 ± 1,47	<b>&lt;0,001</b>
<b>Suma pliegues cutáneos (mm)</b>	42,84 ± 7,21	47,15 ± 7,23	41,86 ± 6,83	<b>&lt;0,001</b>

Resultados expresados como media ± DE para variables cuantitativas paramétricas. Análisis estadístico RGP vs control mediante T de Student para variables cuantitativas paramétricas. Diferencias significativas RGP vs control  $p < 0,05$ .

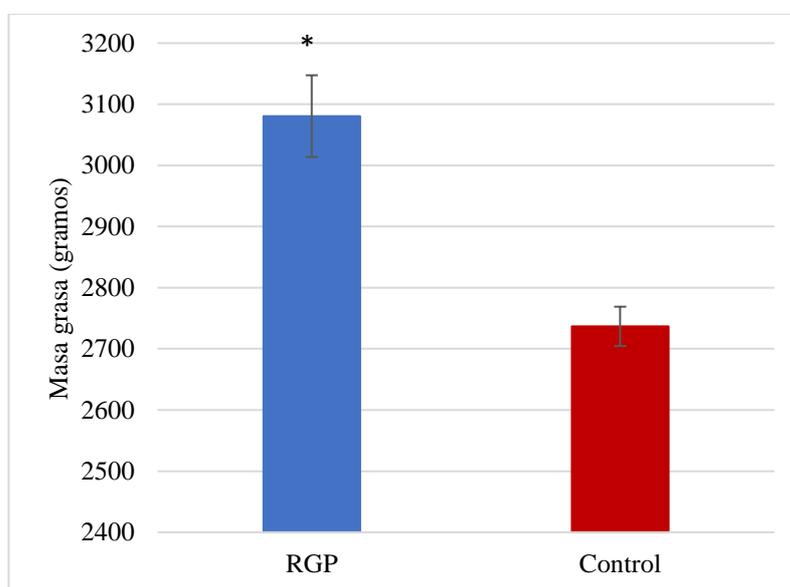


Figura 11. Masa grasa en gramos (media ± EEM) a los 3 meses. Diferencia estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) \*.

### 3.1. Regresión logística múltiple para predicción del RGP

Se llevó a cabo un análisis de regresión logística para conocer las variables predictoras del RGP. Inicialmente se incluyeron en el modelo aquellas covariables que fueron significativas en el análisis univariante o consideradas relevantes en la literatura, en total 12 covariables, que fueron: IMC pregestacional materno, el nivel educacional materno, el nivel social materno, la edad materna, el consumo de alcohol en semana 32, el consumo de tabaco durante el embarazo, la ingesta de grasas totales en semana 20, la adherencia a la dieta mediterránea según aMED en semana 20, la hipertensión arterial durante el embarazo, sexo del recién nacido, *z-score* peso (ajustado por sexo y edad gestacional) y la duración de la lactancia materna exclusiva. A continuación, se fueron eliminando aquellas covariables que fueron no significativas hasta llegar al modelo de regresión final.

De las doce variables incluidas inicialmente, sólo cinco de ellas permanecieron asociadas con RGP (p-valor <0,10): el IMC pregestacional, el nivel de educación materno, el consumo de alcohol en semana 32 y el *z-score* peso (Tabla 15).

Un mayor IMC pregestacional materno y un mayor *z-score* peso al nacimiento reducen la probabilidad de RGP a los 3 meses de edad. Por el contrario, los niños de madres con menor nivel educativo (secundaria incompleta o inferior) tienen una mayor probabilidad de RGP a los 3 meses en comparación con niños de madres con estudios universitarios. El consumo de alcohol en la semana 32 también se asoció con una mayor probabilidad de RGP a los 3 meses. Sin embargo, estos factores sólo explican el 17,5% de la varianza (Tabla 15).

Tabla 15. Regresión logística múltiple de RGP con *z-score* peso.

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Educación</b>			
Universitaria	1,00	Ref.	Ref.
Secundaria completa	0,64	0,33 – 1,24	0,184
Secundaria incompleta o inferior	1,97	1,09 – 3,55	0,025
<b>Alcohol en semana 32</b>	2,62	1,18 – 5,84	0,018
<b>Z-score de peso al nacimiento</b>	0,29	0,21 – 0,39	<0,001
<b>IMC pregestacional</b>	0,95	0,89 – 1,01	0,105

Análisis estadístico mediante Regresión logística múltiple. Diferencias significativas p<0,05. Abreviaturas: OR: odds ratio; IC-95%: intervalo de confianza al 95%; Ref.: referencia; IMC: índice de masa corporal.

## Resultados

Dada la importancia de nacer PEG en el desarrollo posterior de RGP y viendo que en el primer modelo de regresión realizado (Tabla 15) el *z-score* de peso al nacimiento aparece como uno de los principales factores de la RGP, decidimos realizar un segundo modelo de regresión en el que incluimos la variable PEG al nacimiento (peso al nacimiento por debajo de percentil 10) en lugar de *z-score* peso.

Tabla 16. Regresión logística múltiple de RGP con PEG.

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Educación</b>			
Universitaria	1,00	Ref.	Ref.
Secundaria completa	0,64	0,34 – 1,21	0,173
Secundaria incompleta o inferior	1,67	0,94 – 2,98	0,083
<b>Alcohol en semana 32</b>	2,85	1,34 – 6,08	0,007
<b>IMC pregestacional</b>	0,92	0,87 – 0,98	0,010
<b>Tabaco durante el embarazo</b>	2,04	1,16 – 3,61	0,014
<b>PEG</b>	5,35	2,91 – 9,84	<0,001

Análisis estadístico mediante Regresión logística múltiple. Diferencias significativas  $p < 0,05$ . Abreviaturas: OR: odds ratio; IC-95%: intervalo de confianza al 95%; Ref.: referencia; IMC: índice de masa corporal; PEG: pequeño para la edad gestacional.

En este segundo modelo, el ser PEG al nacimiento aumentaba el riesgo de presentar RGP más de 5 veces. Continúan presentando una asociación significativa con el desarrollo de RGP, el nivel educacional materno bajo, el menor IMC pregestacional y el consumo de alcohol en tercer trimestre. Aparece como nuevo factor de riesgo el tabaco durante el embarazo, que no alcanzaba la significación estadística en el modelo anterior. Este segundo modelo consiguió una predicción del 10% (Tabla 16).

#### 4. CONSECUENCIAS LA RÁPIDA GANANCIA PONDERAL

El desarrollo de RGP en los primeros 3 meses de vida puede tener consecuencias en el desarrollo de los niños. A continuación, vamos a explicar cómo la RGP puede influir en funciones tan importantes como el desarrollo pulmonar y la maduración de los ritmos circadianos, y cómo puede favorecer el desarrollo de sobrepeso y obesidad ya desde la infancia.

#### 4.1. Función pulmonar a los 3 meses

La Tabla 17 muestra las diferentes variables de función pulmonar a los 3 meses clasificando a los niños como RGP según *z-score* peso, sin encontrarse diferencias significativas entre grupos, probablemente debido al bajo tamaño muestral. No obstante, al ajustar por covariables, sí que se aprecia una tendencia a menor FEF<sub>25-75</sub> en el grupo RGP (p=0,093), parámetro que se ha relacionado con la ganancia de peso patológica durante la infancia precoz.

Tabla 17. Variables de función pulmonar a los 3 meses y RGP definido por *z-score* peso.

	Total (n=69)	RGP ZS-peso (n=6)	Control (n=63)	p <sup>†</sup>	p <sup>*</sup>
<b>FVC (ml)</b>	227,17 ± 39,89	215,00 ± 36,87	228,32 ± 40,25	0,438	0,948
<b>FEV<sub>05</sub> (ml/s)</b>	177,90 ± 26,05	164,40 ± 12,89	179,19 ± 26,67	0,186	0,331
<b>FEF<sub>75</sub> (ml/s)</b>	188,00 (53,80)	175,55 (61,80)	190,45 (53,20)	0,262	0,168
<b>FEF<sub>25-75</sub> (ml/s)</b>	321,60 (78,94)	286,25 (91,30)	322,00 (74,93)	0,125	<b>0,093</b>
<b>FEV<sub>05</sub>/FVC</b>	0,80 (0,09)	0,804 (0,162)	0,801 (0,113)	0,696	0,252

Resultados expresados como media ± DE para variables cuantitativas paramétricas; Mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. †Análisis estadístico RGP vs control mediante T de Student para variables cuantitativas paramétricas; U de Mann-Whitney, para variables cuantitativas no paramétricas. \*Análisis ajustado por las covariables: edad gestacional, sexo y lactancia (ANCOVA). Diferencias significativas RGP vs control p<0,05. Abreviaturas: RGP: rápida ganancia ponderal; FVC: capacidad residual funcional, FEV<sub>05</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FEF<sub>75</sub>: flujo espiratorio forzado al 75% de la FVC, FEF<sub>25-75</sub>: flujo espiratorio forzado entre 25-75% del a FVC.

En la función pulmonar la talla de los niños cobra gran relevancia; por ese motivo se ha utilizado además la definición modificada de RGP empleando la variable *z-score* relación peso/talla, que incluye la talla. Al igual que se ha visto en la literatura, el porcentaje de niños con RGP fue mucho mayor utilizando esta definición modificada (Tabla 18), existiendo una gran diferencia en la clasificación de los sujetos.

Tabla 18. Prevalencia de rápida ganancia de peso en el grupo de función pulmonar según la medida antropométrica empleada (*z-score* peso versus *z-score* relación peso/talla)

	RGP ZS-peso	RGP ZS-peso/talla
<b>n</b>	6	38
<b>%</b>	8,7%	55,1 %

Abreviaturas: RGP: rápida ganancia ponderal; ZS: *z-score*; peso/talla: relación peso/talla

## Resultados

La Tabla 19 muestra los parámetros de función pulmonar a los 3 meses clasificando a los niños según la presencia o no de RGP definido por *z-score* peso/talla. El grupo de niños con RGP presentó no sólo una tendencia a menores valores de FEF<sub>25-75</sub>, si no también menores valores de FEV<sub>05</sub>/FVC con respecto a los niños del grupo control, parámetros que se han asociado inversamente con los cambios de peso en los primeros meses de vida y con la obesidad infantil en otros trabajos. Al ajustar por covariables, la diferencia de FEV<sub>05</sub>/FVC entre grupos mantuvo la significación estadística (p=0,016).

Tabla 19. Variables de función pulmonar a los 3 meses y rápida ganancia ponderal definido por *z-score* relación peso/talla.

	Total (n=67)	RGP ZS-peso/talla (n=38)	Control (n=29)	p'	p*
<b>FVC (ml)</b>	227,17 ± 39,89	227,23 ± 34,52	227,87 ± 47,60	0,950	0,613
<b>FEV<sub>05</sub> (ml/s)</b>	177,90 ± 26,05	175,62 ± 24,75	181,03 ± 28,60	0,410	0,412
<b>FEF<sub>75</sub> (ml/s)</b>	188,00 (53,80)	176,00 (51,1)	199,60 (62,9)	0,108	0,100
<b>FEF<sub>25-75</sub> (ml/s)</b>	321,60 (78,94)	303,8 (73,39)	322,40 (67,6)	<b>0,050</b>	0,099
<b>FEV<sub>05</sub>/FVC</b>	0,80 (0,09)	0,79 (0,11)	0,83 (0,14)	<b>0,055</b>	<b>0,016</b>

Resultados expresados como media ± DE para variables cuantitativas paramétricas; Mediana (RIQ) para variables cuantitativas no paramétricas. 'Análisis estadístico RGP vs control mediante T de Student para variables cuantitativas paramétricas; U de Mann-Whitney, para variables cuantitativas no paramétricas. \*Análisis ajustado por las covariables: edad gestacional, sexo y lactancia (ANCOVA). Diferencias significativas RGP vs control p<0,05. Abreviaturas: RGP: rápida ganancia ponderal; FVC: capacidad residual funcional, FEV<sub>05</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FEF<sub>75</sub>: flujo espiratorio forzado al 75% de la FVC, FEF<sub>25-75</sub>: flujo espiratorio forzado entre 25-75% del a FVC.

Así pues, los niños con RGP presentan una función pulmonar alterada a los 3 meses con respecto a los controles, caracterizada por menores valores de FEF<sub>25-75</sub> y FEV<sub>05</sub>/FVC.

## 4.2. Análisis de los ritmos circadianos de temperatura, actividad y sueño a los 3 meses

### 4.2.1. Temperatura

Cuando analizamos las variables que definen el ritmo de la temperatura, no encontramos grandes diferencias entre grupos. No se observaron diferencias ni en la estabilidad interdiaria del ritmo de temperatura durante los 3 días analizados, ni en la

variabilidad intradiaria, ni en la amplitud, ni en la potencia del ritmo de 24 horas – P1- para esta variable (Tabla 20).

Tabla 20. Temperatura a los 3 meses en el grupo RGP versus grupo control.

	<b>Total (n=185)</b>	<b>RGP (n=34)</b>	<b>Control (n=151)</b>	<b>p<sup>t</sup></b>	<b>p<sup>*</sup></b>
<b>Media</b>	33,66 ± 0,62	33,75 ± 0,48	33,64 ± 0,65	0,361	0,231
<b>P1</b>	2,00 ± 1,53	1,93 ± 1,56	2,02 ± 1,53	0,759	0,801
<b>P ultradiano</b>	1,47 ± 0,72	1,53 ± 0,70	1,45 ± 0,73	0,554	0,566
<b>P1/P ult</b>	1,62 ± 1,45	1,38 ± 1,16	1,67 ± 1,51	0,294	0,336
<b>IV</b>	0,20 ± 0,09	0,21 ± 0,81	0,19 ± 0,09	0,295	0,253
<b>IS</b>	0,67 ± 0,17	0,68 ± 0,19	0,67 ± 0,17	0,764	0,935
<b>RA</b>	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,521	0,546

Resultados expresados como media ± DE. <sup>t</sup>Análisis estadístico RGP vs control mediante T de Student. <sup>\*</sup>Análisis ajustado por las covariables edad gestacional, sexo y lactancia (ANCOVA). Diferencias significativas RGP vs control p<0,05. Abreviaturas: P1: potencia armónico 1; Pult: potencia ultradianos; Pacum: potencia acumulada; IV: variabilidad intradiaria; IS: estabilidad interdiaria; RA: amplitud relativa.

Aunque no se detectaron diferencias en la media de temperatura periférica total, cuando analizamos la gráfica de onda media de temperatura se observaron diferencias entre las horas diurnas y nocturnas, tal y como han descrito previamente otros autores. Los niños con RGP presentan mayores valores de temperatura periférica que los controles, aunque sólo durante las horas nocturnas y por la mañana hasta la hora de la comida (sobre las 13:00h) (Figura 12).

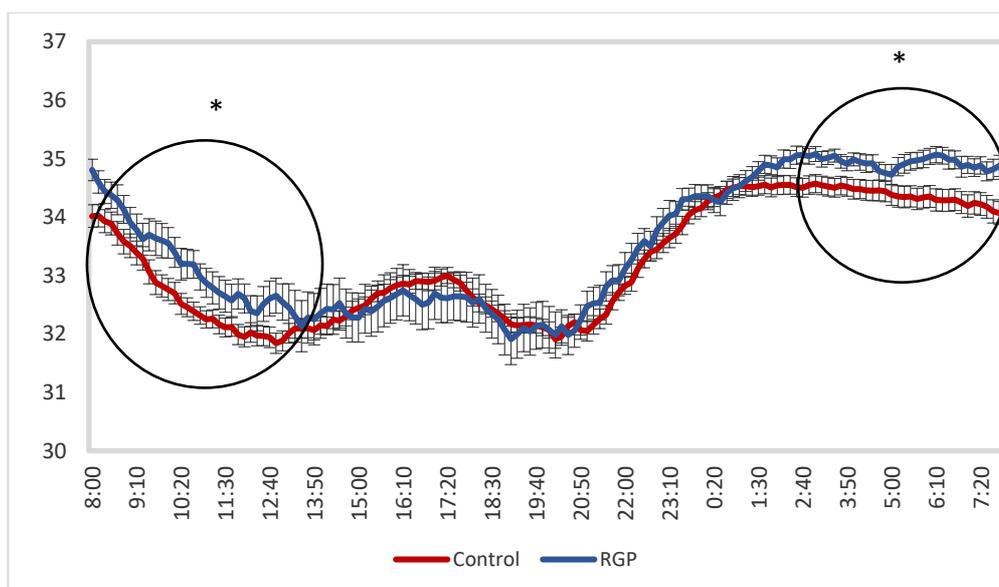


Figura 12. Onda media de las ondas medias de temperatura a los 3 meses del grupo control y el grupo RGP. Diferencias significativas (p<0,05)\*.

## Resultados

Así pues, los niños con RGP presentaron ligeras diferencias en el ritmo de temperatura con respecto a los controles, en concreto durante las horas nocturnas y las primeras horas de la mañana.

### 4.2.2. Actividad

Cuando analizamos los parámetros que determinan el ritmo circadiano de 24 horas de actividad del niño, se observó que los niños con RGP tuvieron menor adaptación al ritmo de 24 horas que los controles y así la potencia de ritmo de 24 horas (P1) fue significativamente menor en los niños con RGP. Sin embargo, no hubo diferencias en la variabilidad intradiaria, la estabilidad interdiaria ni en la amplitud del ritmo de actividad (Tabla 21).

Tabla 21. Actividad a los 3 meses en el grupo RGP versus grupo control.

	Total (n=185)	RGP (n=34)	Control (n=151)	p <sup>†</sup>	p <sup>*</sup>
<b>Media</b>	32,54 ± 5,43	31,20 ± 5,79	32,85 ± 5,32	0,110	0,065
<b>P1</b>	338,33 ± 208,57	279,06 ± 158,83	351,68 ± 216,42	0,066	<b>0,046</b>
<b>P ultradiano</b>	454,90 ± 214,18	428,63 ± 169,51	460,82 ± 223,78	0,431	0,374
<b>P1/P ult</b>	0,88 ± 0,62	0,75 ± 0,55	0,91 ± 0,64	0,192	0,193
<b>IV</b>	1,02 ± 0,09	1,02 ± 0,09	1,02 ± 0,09	0,713	0,855
<b>IS</b>	0,56 ± 0,19	0,55 ± 0,21	0,56 ± 0,19	0,850	0,817
<b>RA</b>	0,63 ± 0,12	0,60 ± 0,14	0,63 ± 0,12	0,130	0,114

Resultados expresados como media ± DE. †Análisis estadístico RGP vs control mediante T de Student. \*Análisis ajustado por las covariables edad gestacional, sexo y lactancia (ANCOVA). Diferencias significativas RGP vs control p<0,05. Abreviaturas: P1: potencia armónico 1; Pult: potencia ultradianos; IV: variabilidad intradiaria; IS: estabilidad interdiaria; RA: amplitud relativa.

Al analizar la gráfica de la onda media de actividad de los niños con RGP y los controles, se detectó una menor actividad en los niños con RGP en el periodo de 12:00 a 13:00h, sin encontrarse diferencias significativas en otros periodos del día (Figura 13). Podemos ver como en los dos grupos la actividad disminuyó en las horas nocturnas respecto a las diurnas y que la actividad se encontraba aumentada en las horas que estaban despiertos los niños.

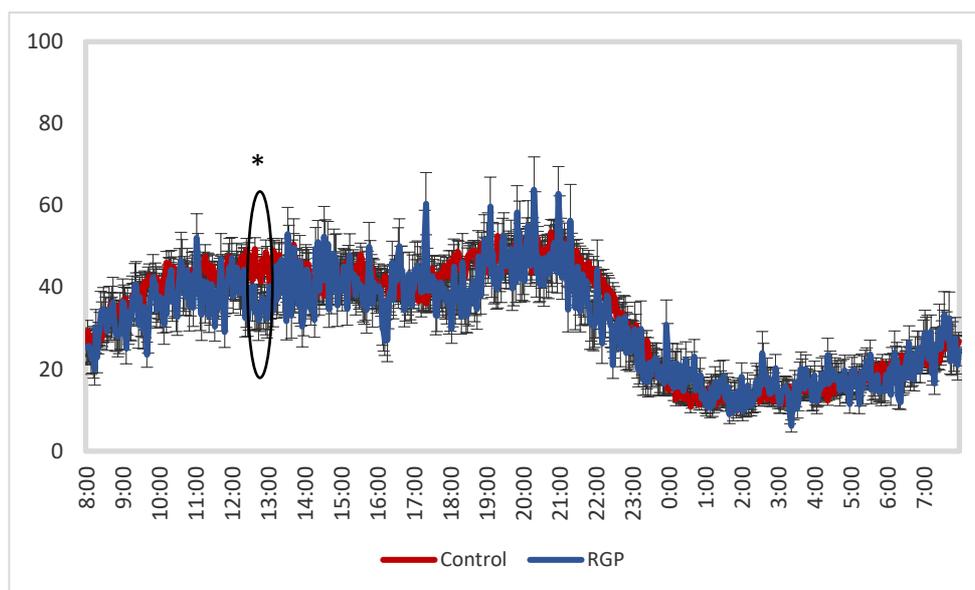


Figura 13. Onda media de las ondas medias de actividad a los 3 meses del grupo control y el grupo RGP.

Por lo tanto, los niños con RGP presentaron una menor adaptación al ritmo de actividad de 24 horas, lo que se traduciría en una inmadurez del ritmo circadiano de la actividad en estos niños.

#### 4.2.3. Sueño

Se analizó el ritmo del sueño, estimado de la integración de la actividad y la temperatura de los niños. No se observaron diferencias en la media, ni en la estabilidad interdiaria, ni en la variabilidad intradiaria ni en la amplitud relativa (Tabla 22).

Tabla 22. Sueño a los 3 meses en el grupo RGP versus grupo control.

	Total (n=185)	RGP (n=34)	Control (n=151)	p <sup>†</sup>	p <sup>*</sup>
<b>Media</b>	0,48 ± 0,14	0,50 ± 0,14	0,48 ± 0,14	0,383	0,517
<b>IV</b>	0,40 ± 0,10	0,40 ± 0,09	0,40 ± 0,11	0,892	0,881
<b>IS</b>	0,68 ± 0,19	0,66 ± 0,19	0,68 ± 0,18	0,701	0,573
<b>RA</b>	0,52 ± 0,14	0,50 ± 0,14	0,52 ± 0,14	0,394	0,517
<b>Horas/día</b>	12,29 ± 2,34	12,82 ± 2,93	12,17 ± 2,18	0,145	0,064
<b>Horas/noche</b>	6,31 ± 1,39	6,40 ± 1,18	6,29 ± 1,44	0,657	0,522

Resultados expresados como media ± DE. <sup>†</sup>Análisis estadístico RGP vs control mediante T de Student. <sup>\*</sup>Análisis ajustado por las covariables edad gestacional, sexo y lactancia (ANCOVA). Diferencias significativas RGP vs control p<0,05. Abreviaturas: P1: potencia armónico 1; Pult: potencia ultradianos; Pacum: potencia acumulada; IV: variabilidad intradiaria; IS: estabilidad interdiaria; RA: amplitud relativa.

## Resultados

Sin embargo, se observó una tendencia a un mayor número de horas de sueño al día en el grupo RGP ( $p=0,064$ ), sin diferencias en las horas de sueño nocturnas (Tabla 22). De hecho, al analizar la gráfica de onda media de sueño de los dos grupos, se observaron diferencias en el rango de la mañana de 10:00h a 13:00h, siendo mayor en el grupo RGP (Figura 14).

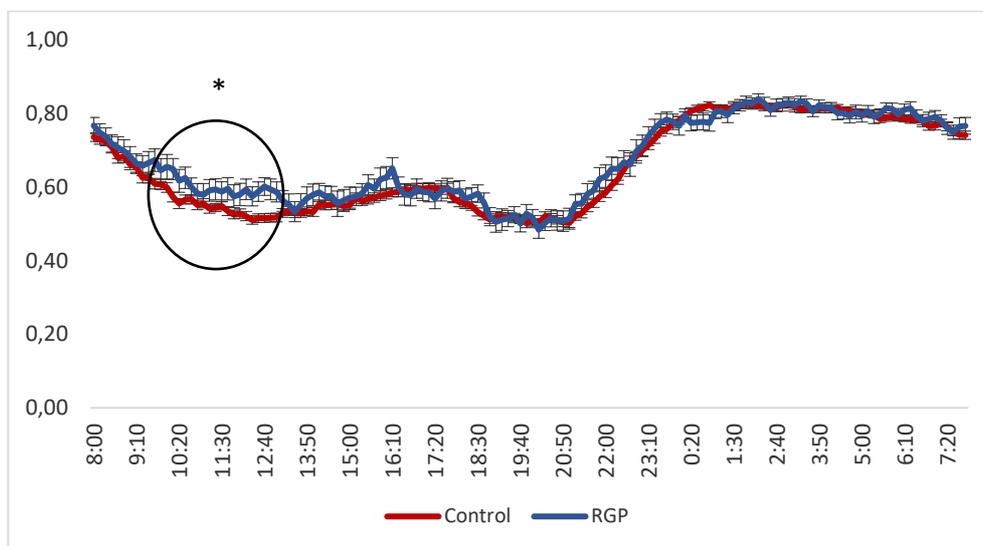


Figura 14. Onda media de las ondas medias de sueño a los 3 meses del grupo control y el grupo RGP. Diferencias significativas ( $p<0,05$ )\*

Al analizar el índice dicotómico  $I<O$  (Figura 15), que indica la concordancia del sueño con los padres, no se encontraron diferencias entre grupos ( $p=0,780$ ;  $p$  ajustada=  $0,963$ ). En ambos grupos el  $I<O$  fue próximo al 90%, indicando una excelente concordancia.

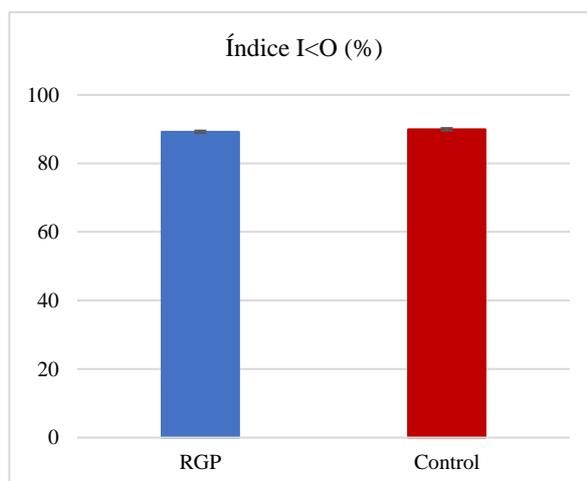


Figura 15. Índice dicotómico de concordancia  $I<O$  (media  $\pm$  EEM) a los 3 meses. No diferencias estadísticamente significativas.

La Figura 16 muestra el Índice de función circadiana (CFI), que es un parámetro cronobiológico que, teniendo en cuenta los datos de temperatura y actividad y sus parámetros de estabilidad (IS, IV y RA), nos indica el grado de maduración del ritmo biológico, siendo 1 la madurez máxima. No hubo diferencias entre grupos ( $p=0,568$ ;  $p$  ajustada= $0,562$ ) y en ambos casos el CFI estuvo próximo a 0,7.

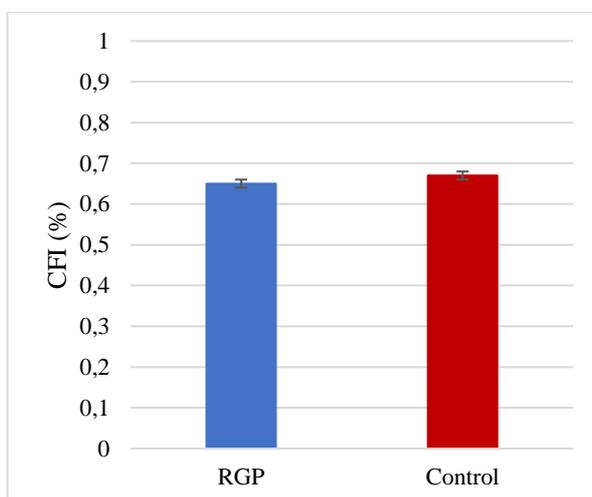


Figura 16. Función integrada de sueño (media  $\pm$  EEM) a los 3 meses. No diferencias estadísticamente significativas.

Por tanto, los niños con RGP se caracterizaron por una tendencia a dormir más horas durante el día, un comportamiento más propio de un ritmo más inmaduro, aunque sin grandes cambios en los parámetros de maduración de los ritmos circadianos.

#### 4.3. Sobrepeso y obesidad a los 18 meses de edad

Si atendemos a la clasificación del estado nutricional según *z-score* relación peso/talla, definición de elección según la OMS en menores de 2 años, vemos como el grupo RGP presentó mayor porcentaje de sobrepeso/obesidad a los 18 meses en comparación con el grupo control (Figura 17).

Esta diferencia significativa no se observó al clasificar el estado nutricional según *z-score* IMC, pero sí se apreció una tendencia a mayor porcentaje de sobrepeso/obesidad en el grupo RGP a los 18 meses ( $p=0,099$ ), aunque sin alcanzar significación estadística (Tabla 23). En la Tabla 22 se recogen además los valores de IMC, *z-score* de IMC y *z-score* de la relación peso/talla a los 18 meses de edad, que fueron significativamente mayores en el grupo RGP respecto al grupo control.

## Resultados

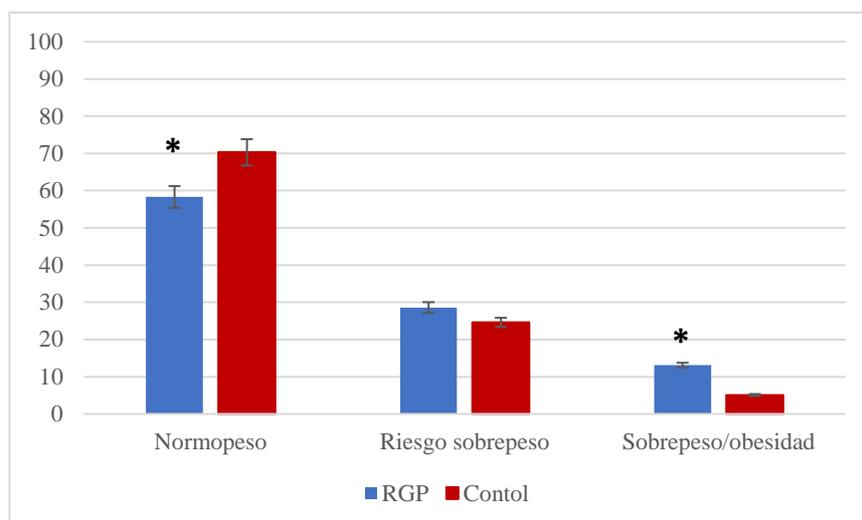


Figura 17. Clasificación del estado nutricional según *z-score* relación peso/talla expresado en porcentaje a los 18 meses de edad (grupo RGP versus grupo control). Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ )\*.

Tabla 23. Variables antropométricas y estado nutricional a los 18 meses.

	Total (n=495)	RGP (n=84)	Control (n=411)	p <sup>†</sup>	p <sup>*</sup>
<b>Peso (kg)</b>	11,37 ± 1,29	11,82 ± 1,40	11,28 ± 1,25	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>ZS peso</b>	0,50 ± 0,93	0,82 ± 0,98	0,43 ± 0,90	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	16,91 ± 1,36	17,29 ± 1,53	16,83 ± 1,31	<b>0,004</b>	<b>0,002</b>
<b>ZS IMC</b>	0,66 ± 0,92	0,92 ± 0,94	0,61 ± 0,91	<b>0,004</b>	<b>0,004</b>
<b>ZS peso/talla</b>	0,65 ± 0,91	0,93 ± 0,96	0,60 ± 0,89	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>
<b>Clasificación ZS-IMC</b>					
Normopeso	329 (66,5%)	51 (60,7%)	278 (67,6%)	0,221	0,203
Riesgo de sobrepeso	132 (26,7%)	24 (28,6%)	108 (26,3%)	0,665	0,680
Sobrepeso/obesidad	34 (6,9%)	9 (10,7%)	25 (6,1%)	0,126	0,099

Resultados expresados como media ± DE para variables cuantitativas paramétricas; n (%) para variables cualitativas. <sup>†</sup>Análisis estadístico RGP vs control mediante T de Student para variables cuantitativas paramétricas; Chi-cuadrado, para variables cualitativas. \*Análisis ajustado por las covariables edad gestacional, sexo y lactancia (ANCOVA). Diferencias significativas  $p < 0,05$ . Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; peso/talla: relación peso talla; ZS: z-score.

Se llevó a cabo un análisis de regresión logística para conocer el riesgo de presentar sobrepeso/obesidad a los 18 meses definido por z-score relación peso/talla ( $>+2$  desviaciones estándar) en caso de sufrir RGP en los primeros 3 meses de vida, ajustado por otras 7 potenciales covariables (IMC pregestacional, tabaco durante el embarazo, diabetes gestacional, clase social, sexo, *z-score* peso al nacimiento y duración de lactancia materna). No se pudo incluir la dieta de los niños a los 18 meses debido a que los datos de esta variable todavía no están disponibles en las bases de datos de la Cohorte NELA.

Los resultados se muestran en la Tabla 24, en la que se muestran aquellas covariables que presentaron un asociación significativa (p-valor <0,10).

Los niños con RGP de 0 a 3 meses tuvieron 10 veces más probabilidad de presentar sobrepeso y obesidad a los 18 meses con respecto a los controles. Además del RGP en los primeros 3 meses de vida, un mayor *z-score* peso al nacimiento y fumar durante el embarazo también aumentaron el riesgo de presentar sobrepeso y obesidad a los 18 meses. Una mayor duración de la lactancia materna tuvo un efecto protector frente al desarrollo de sobrepeso y obesidad. (Tabla 24).

Tabla 24. Regresión logística múltiple para definir las variables predictoras de sobrepeso y obesidad a los 18 meses.

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>RGP 0-3 meses</b>	11,82	3,95 – 35,37	<b>&lt;0,001</b>
<b>Z-score peso al nacimiento</b>	4,32	2,50 – 7,46	<b>&lt;0,001</b>
<b>Duración LM (semanas)</b>	0,91	0,85 – 0,98	<b>0,011</b>
<b>Tabaco durante el embarazo</b>	3,14	1,19 – 8,27	<b>0,020</b>

Análisis estadístico mediante Regresión logística múltiple. Diferencias significativas p<0,05. Abreviaturas: OR: odds ratio; IC-95%: intervalo de confianza al 95%. RGP: rápida ganancia de peso. LM: lactancia materna.

## **5. EFECTO DE LA RÁPIDA GANANCIA PONDERAL DE 0 A 3 MESES SOBRE EL DESARROLLO INTESTINAL A LOS 3 MESES DE VIDA**

Ya que los factores maternos y del recién nacido analizados solo explican un 17,5% de la RGP (Tabla 15), hemos decidido explorar los mecanismos intestinales que pueden provocar en el niño una alteración en la incorporación de nutrientes al organismo que predispongan a la RGP. Para ello, hemos desarrollado un método de estudio no invasivo para analizar el transcriptoma de las células intestinales exfoliadas contenidas en las heces (exfolioma) mediante *microarray*. Esto nos puede dar una información muy valiosa sobre si existen modificaciones intestinales en estos niños que sufren RGP.

Debido al alto coste de estos análisis, se seleccionó un subgrupo de niños (n=61). Se incluyeron sólo niños de 3 meses nacidos a término, alimentados con lactancia materna exclusiva y sin diferencias en el sexo para reducir el efecto de las covariables, de los cuales 23 pertenecían al grupo RGP y 38 al grupo control.

## Resultados

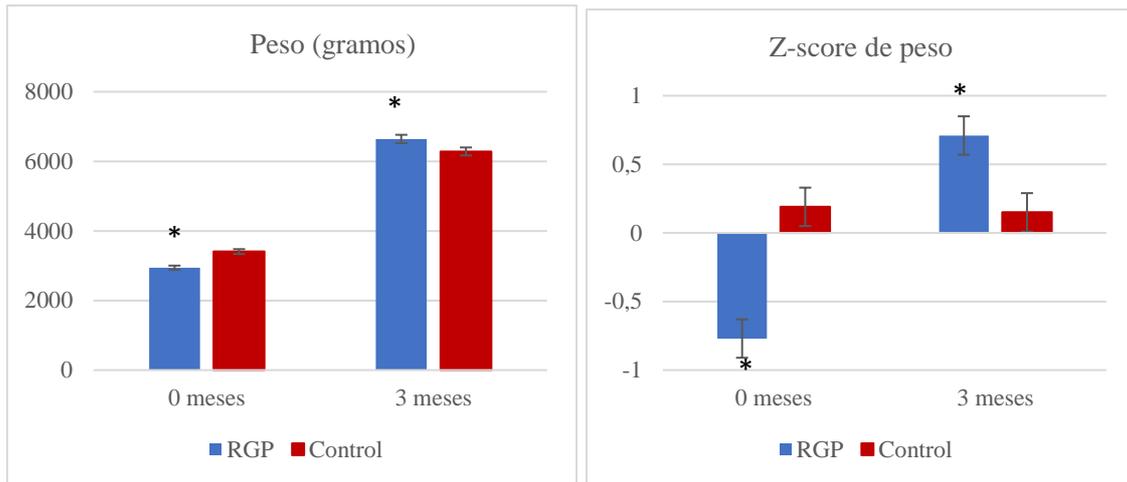
En la Tabla 25, al analizar las variables sociodemográficas prenatales y perinatales entre grupos, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos; exceptuando la edad gestacional, que fue significativamente mayor en el grupo control, aunque esta diferencia clínicamente no se consideraría relevante ya que es inferior a una semana y todos son recién nacidos a término (de la 37 a la 41 semanas de edad gestacional).

Tabla 25. Variables demográficas prenatales y perinatales de los sujetos incluidos en el estudio de transcriptoma intestinal (RGP versus control).

	<b>Total</b> <b>(n=61)</b>	<b>RGP</b> <b>(n=23)</b>	<b>Control</b> <b>(n=38)</b>	<b>p</b>
<b>Edad materna (años)</b>	33,51 ± 4,19	32,87 ± 4,28	33,89 ± 4,14	0,358
<b>IMC pregestacional (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22,06 ± 2,93	21,59 ± 3,21	22,35 ± 2,76	0,327
<b>Educación secundaria incompleta</b>	3 (6,6%)	2 (8,7%)	2 (5,3%)	0,487
<b>HTA gestacional</b>	1 (1,8%)	0 (0%)	1 (2,7%)	0,661
<b>Diabetes gestacional</b>	3 (5,4%)	0 (0%)	3 (8,1%)	0,280
<b>Tabaco</b>	6 (9,8%)	2 (8,7%)	4 (10,5%)	0,594
<b>Alcohol</b>	4 (6,6%)	21 (8,7%)	2 (5,3%)	0,487
<b>Partos previos</b>	43 (70,5%)	7 (69,6%)	27 (71,1%)	0,902
<b>Cesárea</b>	7 (11,5%)	2 (8,7%)	5 (13,2%)	0,466
<b>Edad gestacional (semanas)</b>	39,43 ± 1,15	38,97 ± 1,18	39,71 ± 1,06	<b>0,014</b>
<b>Sexo (niña)</b>	30 (49,2%)	13 (56,5%)	17 (44,7%)	0,372

Resultados expresados como media ± DE para variables cuantitativas paramétricas; n (%) para variables cualitativas. Análisis estadístico RGP vs control mediante T de Student para variables cuantitativas paramétricas; Chi-cuadrado, para variables cualitativas. Diferencias significativas RGP vs control p<0,05. Abreviaturas: IMC: índice masa corporal; HTA: hipertensión arterial

Dentro de este subgrupo seleccionado para el análisis del transcriptoma intestinal, los niños del grupo RGP también presentaron un peso y *z-score* de peso al nacimiento menor que los controles, mientras que a los 3 meses tuvieron un peso y *z-score* de peso mayores (Figuras 18 y 19).



Figuras 18 y 19. Peso y *z-score* de peso (media  $\pm$  EEM) al nacimiento y a los 3 meses. Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ )\*.

Lógicamente, el incremento de *z-score* de peso, fue significativamente mayor en el grupo RGP (Figura 20).

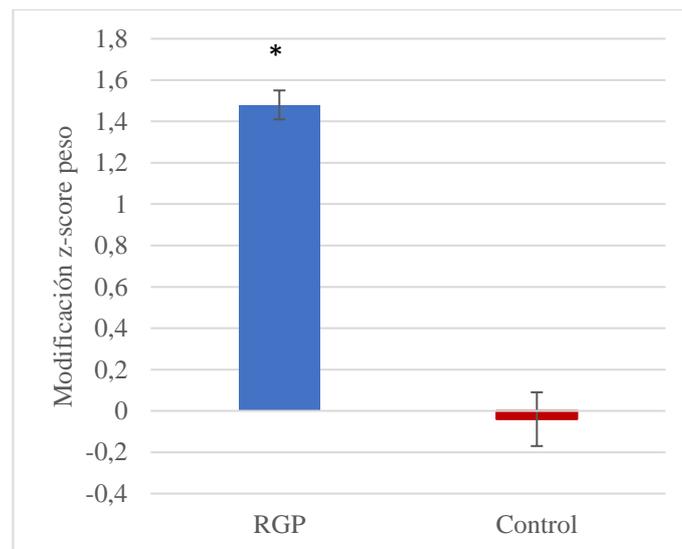


Figura 20. Cambio de *z-score* de peso (media  $\pm$  EEM) del nacimiento a los 3 meses. Diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ )\*.

En la Figura 21 se representa el Análisis de componentes principales (PCA), que muestra la distribución de las muestras de heces de los niños con RGP y controles según su transcriptoma intestinal. En el gráfico tridimensional se muestran los tres componentes principales PC#1, #2 y #3 de todas las muestras con más de 20800 genes referenciados y sus respectivas variaciones se expresan en los ejes 'x', 'y' y 'z' (Figura 21).

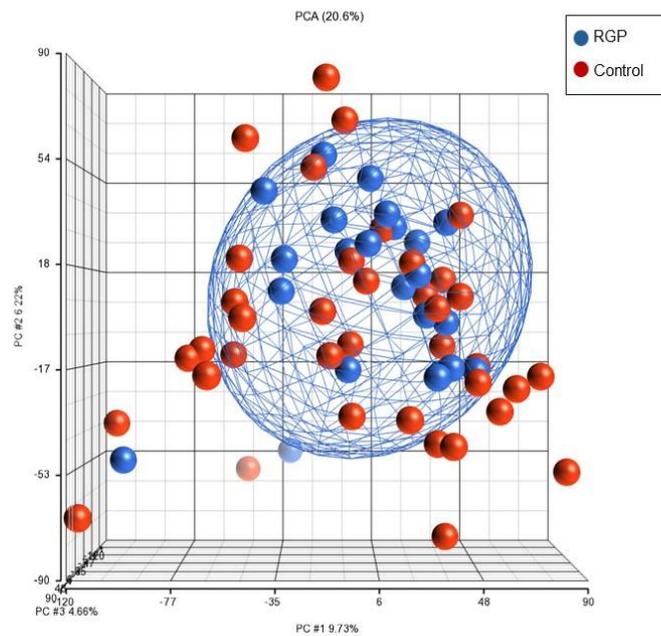


Figura 21. Análisis de componentes principales (PCA). Cada esfera representa una muestra. Grupo RGP (azul), grupo control (rojo).

Se puede observar cómo los niños con RGP se encuentran agrupados en el gráfico PCA, mostrando una distribución diferenciada con respecto a los controles, que presentan una distribución más dispersa, con una variabilidad entre grupos del 20,6%.

### 5.1. Genes diferencialmente expresados

Tras el análisis de ANOVA, con un umbral restrictivo de  $p\text{-valor} \leq 0,05$  y  $fold\text{-change} \geq |1,5|$ , de más de 20.800 genes expresados en el exfolioma, se observa que los genes diferencialmente expresados (GDE) entre ambos grupos fueron 15 genes en total. De esos 15 genes, en el grupo RGP 14 estaban expresados a la baja (*down-regulated*) y solamente 1 gen al alza (*up-regulated*) con respecto al control (Tabla 26).

Los principales genes que encontramos regulados negativamente en el grupo RGP respecto al grupo control fueron genes codificadores de proteínas relacionados con la fosforilación oxidativa o con la síntesis de proteínas ribosomales, relacionados estrechamente con el consumo energético (184).

Tabla 26. Genes diferencialmente expresados en el grupo RGP de 0 a 3 meses respecto a grupo Control.

Símbolo del gen	Nombre del gen	p	FC
<i>RPL34</i>	<i>Ribosomal protein L34</i>	0,0479	-1,99
<i>RPS26</i>	<i>Homo sapiens ribosomal protein S26, mRNA</i>	0,0110	-1,83
<i>RPS20</i>	<i>Ribosomal protein S20</i>	0,0387	-1,68
<i>NDUFB1</i>	<i>NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 beta subcomplex, 1.7kDa</i>	0,0366	-1,66
<i>SNORD102</i>	<i>Small nucleolar RNA. C/D box 102</i>	0,0195	-1,66
<i>RPL23A</i>	<i>Ribosomal protein L23a</i>	0,0344	-1,65
<i>RPL27</i>	<i>Ribosomal protein L27</i>	0,0451	-1,63
<i>RPS28</i>	<i>Ribosomal protein S28</i>	0,0323	-1,63
<i>SLIRP</i>	<i>NSRA stem-loop interacting RNA binding protein</i>	0,0135	-1,63
<i>RPS15A</i>	<i>Ribosomal protein S15a</i>	0,0413	-1,59
<i>RPS24</i>	<i>Ribosomal protein S24</i>	0,0210	-1,57
<i>MYL12A</i>	<i>Myosin light chain 12A</i>	0,0383	-1,56
<i>UQCRB</i>	<i>Ubiquinol-cytochrome c reductase binding protein</i>	0,0395	-1,54
<i>ATP5L</i>	<i>ATP synthase, H<sup>+</sup> transporting, mitochondrial Fo complex subunitG</i>	0,0433	-1,54
<i>DNAJB1</i>	<i>DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 1</i>	0,016	+1,59

Análisis estadístico ANOVA, con un umbral restrictivo de p-valor  $\leq 0,05$  y *fold-change* (FC)  $\geq |1,5|$

Encontramos regulados negativamente 3 genes codificadores de proteínas esenciales en la cadena respiratoria mitocondrial (*NDUFB1*, *UQCRB* y *ATP5L*), además de un gen que regula la traducción del ARNm mitocondrial (*SLIRP*).

Por otro lado, hallamos varios genes de proteínas ribosómicas regulados negativamente en el grupo RGP respecto a los controles, 3 genes de la subunidad grande 60S (*RPL34*, *RPL23A*, *RPL27*) y 5 genes de la subunidad pequeña 40S (*RPS26*, *RPS20*, *RPS28*, *RPS15A*, *RPS24*). Además, también presentaron regulado negativamente el gen *SNORD102*, un ARN no codificante que participa en la regulación del ARNr.

Otro gen regulado a la baja en el grupo RGP fue *MYL12A*, gen que codifica una cadena ligera reguladora de la miosina no sarcomérica regulando la contracción de las células de músculo liso y no musculares. En intestino se encuentra en las uniones estrechas, con un papel relevante en la barrera intestinal. Además, actúa como represor de la apoptosis y está involucrado en la reparación del daño del ADN.

Por otra parte, solo encontramos un gen regulado positivamente, el *DNAJB1*, gen que codificada una proteína de Hsp40 (*heat shock protein 40*), relacionada con la respuesta de choque térmico en situaciones de estrés, como sería la RGP.

## 5.2. Vías KEGG y procesos biológicos GO-Enrichment

Se realizó un Análisis de vías KEGG para conocer las principales vías involucradas en el RGP en las que se encontraban los 15 genes diferencialmente expresados. Estas vías se muestran en la Tabla 27 ordenadas por *enrichment* p-valor.

Tabla 27. Principales vías KEGG involucradas en la RGP de 0 a 3 meses ordenadas por *enrichment* p-valor.

Vías KEGG	Enrichment p-valor	n° GDE
Ribosomas	2,73*E-06	8
Fosforilación oxidativa	0,00209586	3
Enfermedad de Parkinson	0,0271047	2
Enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD)	0,0352492	2
Enfermedad de Alzheimer	0,0428377	2
Enfermedad de Huntington	0,0500059	2
Contracción del músculo cardíaco	0,145144	1
Migración leucocitaria transendotelial	0,211785	1
Unión estrecha	0,237071	1
Procesamiento de proteínas en retículo endoplasmático	0,285413	1
Gripe A	0,297049	1
Adhesión focal	0,341864	1
Regulación citoesqueleto de actina	0,352647	1
Vías metabólicas	0,421415	3

Las vías KEGG más significativas fueron la ruta de los ribosomas y la de la fosforilación oxidativa. Otras vías KEGG significativas fueron la vía de la enfermedad del hígado graso no alcohólico y vías relacionadas con patologías neurológicas (enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington), en las que los genes afectados fueron aquellos involucrados en la fosforilación oxidativa.

Además se encontraron otras vías relacionadas con RGP, pero sin alcanzar la significación estadística (*enrichment* p-valor<0.05), relacionadas con la contracción de músculo liso (contracción del músculo cardíaco), con la inmunidad (migración leucocitaria transendotelial y gripe A), con la función de barrera intestinal (unión estrecha), con procesos celulares profundos (procesamiento de proteínas en el retículo endoplásmico, adhesión focal y regulación del citoesqueleto de actina) y con el metabolismo (vías metabólicas).

Se llevó además a cabo un análisis *GO-Enrichment* para conocer los procesos biológicos principales en los que estaban implicados los 15 genes diferencialmente expresados, que se muestran en la Figura 22 ordenados por *Enrichment Score (ES)* (cantidad de genes significativos sobrerrepresentados en la lista, ya sea por la parte superior o inferior).

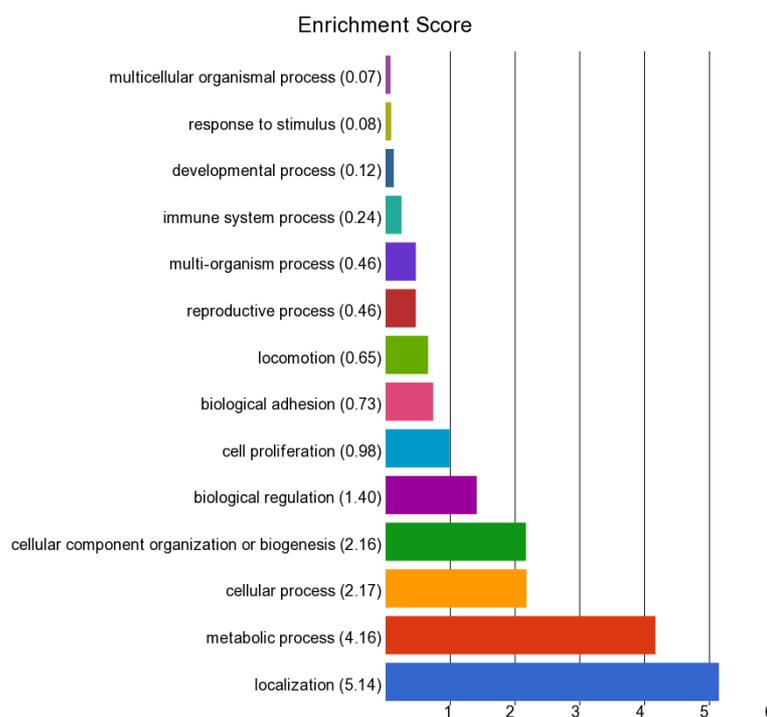


Figura 22. Procesos biológicos implicados en la RGP de 0 a 3 meses ordenados por *Enrichment Score*.

Los principales procesos biológicos fueron la localización (ES=5,14; *enrichment* p-valor=0,01) y los procesos metabólicos (ES=4,16; *enrichment* p-valor=0,02). Dentro del proceso de localización destaca la ruta biológica relacionada con la localización de macromoléculas, en concreto de las proteínas. En el caso de los procesos metabólicos, cobran mayor relevancia aquellas rutas relacionadas con el metabolismo energético, es decir, procesos catabólicos, de biosíntesis y la oxidación-reducción.

Otras rutas biológicas relevantes fueron los procesos celulares (ES=2,17; *enrichment* p-valor=0,11), en el que son más significativas las rutas de procesos metabólicos celulares y el plegamiento de proteínas; biogénesis y organización de componente celular (ES=2,16; *enrichment* p-valor=0,12), en la que destaca la biogénesis del complejo ribonucleoproteico; y la regulación biológica (ES=1,40; *enrichment* p-

## Resultados

valor=0,25), donde destaca la regulación de procesos metabólicos. Por lo tanto, se tratan de rutas biológicas relacionadas principalmente con el metabolismo, en concreto el metabolismo energético, y procesos celulares profundos, relacionados estrechamente con las proteínas.

Así pues, los niños con RGP de 0 a 3 meses muestran una expresión génica intestinal a los 3 meses diferente a los controles. Estas diferencias afectan principalmente a genes relacionados con la cadena respiratoria mitocondrial y con los ribosomas. Además, los procesos biológicos más afectados en la RGP son procesos celulares relacionados con el crecimiento y el mantenimiento celular, y procesos metabólicos.

## **6. EFECTO DEL TRANSCRIPTOMA INTESTINAL A LOS 3 MESES DE VIDA SOBRE LA RÁPIDA GANANCIA PONDERAL DE 0 A 18 MESES**

Al encontrar diferencias en la expresión génica intestinal y los procesos biológicos a los 3 meses en aquellos niños que sufrieron RGP de 0 a 3 meses, quisimos llevar a cabo un nuevo análisis de la expresión génica intestinal a los 3 meses, pero reclasificando a los sujetos según la RGP de 0 a 18 meses, para ver si estos genes diferenciales descubiertos se mantenían y era posible validarlos como biomarcadores de RGP.

Para ello reclasificamos a los sujetos del subgrupo seleccionado para el análisis de transcriptoma intestinal teniendo en cuenta si habían presentado un incremento de *z-score* de peso mayor de +0,67 de 0 a 18 meses, quedando 29 niños clasificados con RGP y 25 niños como controles. De los 29 niños clasificados como RGP a los 18 meses, 17 de ellos también habían sido categorizados como RGP a los 3 meses, es decir, una coincidencia del 58,6%.

### **6.1. Genes diferencialmente expresados**

Los genes diferencialmente expresados entre los niños con RGP y los controles derivados del análisis de ANOVA, con un umbral restrictivo de  $p\text{-valor} \leq 0,05$  y  $fold\text{-change} \geq |1,5|$ , fueron 15 genes en total y se muestran en la Tabla 28. De esos 15 genes, 14 estaban regulados a la baja y 1 al alza.

Tabla 28. Genes diferencialmente expresados en el grupo RGP a los 18 meses respecto al grupo Control.

Símbolo del gen	Nombre del gen	p	FC
<i>RPL27</i>	<i>Ribosomal protein L27</i>	0,0366	-1,71
<i>RPL24</i>	<i>Ribosomal protein L24</i>	0,0043	-1,67
<i>UQCRB</i>	<i>Ubiquinol-cytochrome c reductase binding protein</i>	0,0264	-1,65
<i>RPL7</i>	<i>Ribosomal protein L7</i>	0,0293	-1,61
<i>STARD10</i>	<i>StAR-related lipid transfer domain containing 10</i>	0,0473	-1,61
<i>RPS8</i>	<i>Ribosomal protein S8</i>	0,0164	-1,61
<i>RPS24</i>	<i>Ribosomal protein S24</i>	0,0178	-1,59
<i>RPL14</i>	<i>Ribosomal protein L14</i>	0,0414	-1,59
<i>RPL37</i>	<i>Ribosomal protein L37</i>	0,0378	-1,59
<i>RPL39</i>	<i>Ribosomal protein L39</i>	0,0295	-1,55
<i>RPS25</i>	<i>Ribosomal protein S25</i>	0,0481	-1,52
<i>RPS4X</i>	<i>Ribosomal protein S4. X-linked</i>	0,0275	-1,52
<i>RPL7</i>	<i>Ribosomal protein L7</i>	0,0009	-1,50
<i>RPL5</i>	<i>Ribosomal protein L5</i>	0,0081	-1,50
<i>CNIH4</i>	<i>Cornichon family AMPA receptor auxiliary protein 4</i>	0,0266	+1,52

Análisis estadístico ANOVA, con un umbral restrictivo de p-valor  $\leq 0,05$  y *fold-change*  $\geq |1,5|$

Encontramos de nuevo varios genes ribosomales regulados negativamente, entre ellos el gen *RPL27* y *RPS24*, además del gen *UQCRB*, codificador de una proteína esencial en el Complejo III de la cadena respiratoria mitocondrial, como ocurría en grupo de RGP de 0 a 3 meses.

Además, se han identificado dos nuevos genes, el *STARD10* regulado negativamente y el *CNIH4* positivamente. El gen *STARD10*, que se trata de un gen codificador de una proteína que regula la transferencia de fosfolípidos entre membranas intracelulares. Por otro lado, el gen *CNIH4* que codifica una proteína que permite la actividad de unión al receptor de quimiocina CCR5 y participa en el transporte mediado por vesículas del retículo endoplásmico al Golgi.

## 6.2. Vías KEGG y procesos biológicos GO-Enrichment

Al realizar el análisis de vías KEGG para conocer las principales vías involucradas en el RGP, encontramos vías similares a las ya vistas en el grupo de RGP de 0 a 3 meses, siendo la vía principal la de los ribosomas (Tabla 29).

## Resultados

Tabla 29. Principales vías KEGG involucradas en la RGP de 0 a 18 meses ordenadas por *enrichment* p-valor.

Vías KEGG	Enrichment p-valor	N° GDE
Ribosomas	1,84*E-13	11
Contracción cardíaca muscular	0,13476	1
Enfermedad de Parkinson	0,216597	1
Fosforilación oxidativa	0,22101	1
Enfermedad hígado graso no-alcohólico (NAFLD)	0,245588	1
Enfermedad de Alzheimer	0,269454	1
Enfermedad de Huntington	0,289935	1
Vías metabólicas	0,907165	1

Al llevar a cabo el análisis *GO-Enrichment* para conocer los procesos biológicos principales en los que estaban implicados los 15 genes diferencialmente expresados, vemos que se mantienen procesos similares a los encontramos en los niños de RGP 0-3 meses, es decir, procesos celulares relacionados con el crecimiento y el mantenimiento celular, así como procesos metabólicos (Figura 23).

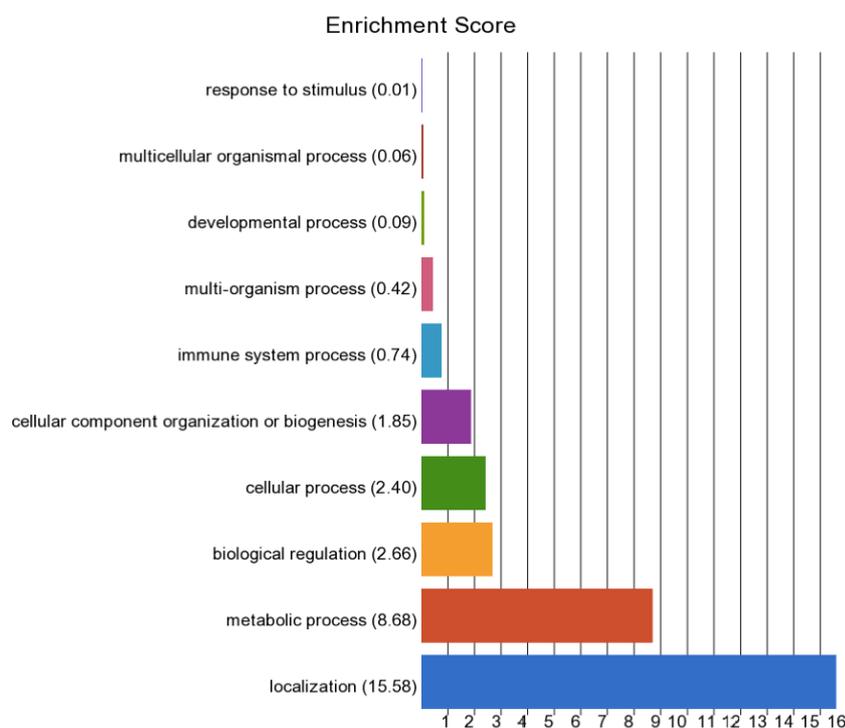


Figura 23. Procesos biológicos implicados en la RGP de 0 a 18 meses ordenados por *Enrichment Score*.

Por tanto, los niños que sufren RGP de 0 a 18 meses presentan a los 3 meses un expresión génica intestinal diferenciada de los controles y muy similar a la de los niños con RGP de 0 a 3 meses, caracterizada por genes relacionados con la síntesis de proteínas ribosomales y la fosforilación oxidativa, implicados en procesos biológicos celulares profundos y metabólicos. El interés de estos genes diferencialmente expresados detectados radica en su utilidad como posibles biomarcadores de la RGP en un futuro.



## **V. DISCUSIÓN**



## 1. PREVALENCIA DE LA RÁPIDA GANANCIA PONDERAL DE 0 A 3 MESES EN LA COHORTE NELA

La rápida ganancia ponderal en los primeros meses de vida aumenta el riesgo de obesidad y enfermedad cardio-metabólica en el futuro, motivo por el que ha cobrado gran importancia su estudio en los últimos años. En una revisión sistemática se observó una asociación consistente entre la RGP en el primer año de vida y tasas elevadas de obesidad en niños, adolescentes y adultos jóvenes; el riesgo relativo de obesidad en niños con RGP en el primer año de vida, comparado con aquellos con un crecimiento más lento, iba de 1,06 a 5,70 (185). De acuerdo con estos resultados, un metaanálisis reciente que incluyó 15 estudios encontró que la RGP aumentaba el riesgo de sobrepeso y obesidad en la infancia (OR=4,16) y la etapa adulta (OR=2,02) (14). Asimismo, la RGP en los primeros 6 meses de vida fue un predictor independiente de obesidad infantil a los 6 años (186).

La prevalencia de RGP en los trabajos realizados oscila entre el 15 y el 30% (14,18,34), aunque en algún estudio puntual se han encontrado prevalencias mayores(7,10). Sin embargo, esta prevalencia va a variar según la definición, el intervalo de tiempo y las tablas de referencia para cálculo de *z-score* empleadas (30).

En la cohorte NELA de la Región de Murcia la prevalencia de RGP de 0 a 3 meses es del 18,7% (Tabla 2), empleando la definición más extendida actualmente de incremento de *z-score* peso  $>0.67$  desviaciones estándar(18) y utilizando las tablas de referencia de la OMS (169). Esta prevalencia coincide pues con la indicada en otros trabajos realizados en población infantil de 0-3 meses que utilizan la misma definición, con prevalencias en torno al 10-18% (28,30,38).

Además, cuando se analizó la prevalencia de RGP empleando las tablas de referencia españolas (168) encontramos un porcentaje aún mayor, del 32,1% (Tabla 2). Hasta el momento no hay estudios que comparen la prevalencia de RGP utilizando tablas de la OMS respecto a las tablas nacionales españolas, por lo que este trabajo es el primero en mostrar esta comparación. Otros estudios europeos y estadounidenses que utilizan sus tablas nacionales encuentran prevalencias más elevadas a las encontradas en los trabajos que emplean las tablas de la OMS, con cifras desde el 34 al 54% (7,10,26). En un estudio llevado a cabo por Eckhardt *et al.*, en el que compararon RGP calculado según las tablas de la OMS y la CDC, vieron que la CDC sobreestimaba la prevalencia de RGP, recomendando la necesidad de unificación del uso de las tablas de referencia de la OMS en estudios futuros (30). En la actualidad, la mayoría de los trabajos apuestan por utilizar

las tablas de la OMS (16,17,27,28,37), motivo por el que hemos empleado estas tablas para hacer los análisis.

Los intervalos de tiempo empleados en la bibliografía de la presente tesis doctoral están comprendidos dentro de los dos primeros años de vida: de 0-3 meses(10,26,38), 0-6 meses(16,27,35), 0-1 año (17,34,99) y 0-2 años (6,18,32). Sin embargo, los primeros meses son los más importantes, puesto que es el periodo en el que el niño es más moldeable a los cambios y donde tiene lugar la programación metabólica, de ahí la importancia de detectar la RGP en las etapas más precoces. La RGP en los primeros 3 meses de vida ha demostrado predecir el riesgo cardio-metabólico en el futuro mejor que cualquier otro periodo dentro del primer año de vida (3,8,21). Por este motivo, se ha seleccionado para este trabajo el intervalo de tiempo de 0 a 3 meses.

## **2. FACTORES PREDICTORES DE LA RÁPIDA GANANCIA PONDERAL**

Como hemos comentado en la introducción, existen numerosos factores prenatales y postnatales que pueden influir en la aparición de RGP en los primeros meses de vida. Conocer estos factores es de gran interés, puesto que vamos a poder actuar sobre muchos de ellos para prevenir el desarrollo de RGP.

En el presente estudio analizamos los distintos factores que en la literatura se han relacionado con RGP para ver las diferencias entre el grupo RGP y el grupo control. Posteriormente se llevó a cabo un análisis de regresión logística múltiple para crear un modelo predictor de RGP y conocer aquellos factores que se asocian a RGP en la cohorte NELA.

### **2.1. Variables antropométricas y sociodemográficas maternas y paternas**

La **obesidad y el sobrepeso materno**, así como la **excesiva ganancia de peso durante la gestación** se han propuesto como posibles factores de riesgo para desarrollar RGP en la infancia temprana, sin embargo, la bibliografía publicada hasta ahora no es concluyente. En estudios donde se analiza la RGP en el primer año de vida, esta asociación no está clara, sin encontrar la mayoría de ellos una asociación significativa (17,23,38,51). En estudios llevados a cabo en niños más mayores, que analizan el aumento acelerado de IMC o peso a los 3-4 años, sí se ha encontrado una asociación positiva significativa con el IMC pregestacional y la ganancia de peso durante el

embarazo (29,49,50); sin embargo, hay que analizar estos resultados con cautela, puesto que a estas edades tienen gran influencia factores ambientales y dietéticos.

En el presente estudio, sorprendentemente las madres de niños con RGP presentaron un **IMC pregestacional menor** a las madres de los controles (Tabla 3). Además, se encontraron diferencias en la clasificación del estado nutricional según IMC, a expensas de la categoría de **bajo peso**, siendo mayor el porcentaje de madres con bajo peso en el grupo de RGP (8% vs 3,2%), sin hallarse diferencias significativas en el resto de las categorías (Tabla 3). La malnutrición y bajo peso maternos parecen asociarse también con riesgo de obesidad en el futuro (11) y pueden suponer una situación de partida de malnutrición intraútero para el feto, factor de riesgo para presentar *catch-up* postnatal. De hecho, en el modelo de regresión logística múltiple final para predecir RGP, el IMC pregestacional es una de las variables que se asocia inversamente con la RGP de forma significativa (Tablas 15 y 16). Así pues, el bajo peso materno tiene mayor influencia sobre el desarrollo de RGP en los primeros meses de vida que la obesidad materna.

El incremento de peso durante el embarazo en las madres de RGP fue también menor (Tabla 3), aunque sin alcanzar la significación estadística ( $p=0,055$ ). La inadecuada ganancia de peso durante el embarazo se ha relacionado en la literatura con crecimiento fetal subóptimo y bajo peso al nacimiento (187), factores de riesgo para el desarrollo de *catch-up* postnatal. De hecho, los hijos de estas madres tuvieron una CFA y un PFE menores en la ecografía de la semana 32 y el porcentaje de PEG al nacimiento fue significativamente mayor con respecto a los controles (Tabla 8).

Si atendemos al **IMC paterno**, no encontramos diferencias entre grupos en la cohorte NELA (Tabla 7). Aunque se ha demostrado que el IMC paterno se asocia a mayor riesgo de obesidad infantil, en el caso de la RGP no está tan claro y son pocos los estudios que lo analizan. En el estudio de la cohorte CALINA no se observaron diferencias entre grupos (16), pero en la cohorte EDEN o en la cohorte H<sup>2</sup>GS sí se objetivó una asociación positiva entre IMC paterno y RGP (10,64).

La **diabetes gestacional** parece provocar una alteración de la programación metabólica del niño ya desde la etapa intraútero, que va a favorecer la aparición de enfermedades como obesidad y síndrome metabólico en el futuro; de hecho, la diabetes gestacional es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de obesidad infantil (11). Sin embargo, esta asociación no se ha encontrado con la RGP en la infancia

temprana (23,27,53). En el presente trabajo tampoco hubo diferencias en el porcentaje de diabetes gestacional entre las madres del grupo RGP y el grupo control (Tabla 4).

Se analizaron también los **niveles de glucosa** plasmática en segundo trimestre, ya que niveles elevados podrían suponer un factor de riesgo metabólico para el desarrollo en el futuro de obesidad y metabolismo de glucosa alterado (64). Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los grupos del presente estudio (Tabla 4), lo que puede explicar la falta de asociación de la diabetes gestacional con la RGP en la cohorte NELA. Tampoco se encontró una asociación entre los niveles de glucosa maternos y la velocidad de ganancia de peso en la cohorte EDEN (64). El tratamiento de la diabetes en los estudios podría disminuir la relación observada entre glucosa y RGP.

La **hipertensión arterial** durante el embarazo se ha planteado como otro posible factor de riesgo para el desarrollo de RGP, debido a que la insuficiencia placentaria que provoca puede favorecer un crecimiento intrauterino deficiente y la consecuente reprogramación metabólica del feto (56). En la cohorte NELA encontramos una tendencia a mayor porcentaje de HTA durante la gestación en las madres del grupo RGP, pero sin alcanzar la significación estadística (33,3% vs 2,4%,  $p=0,091$ ) (Tabla 4). En el caso de la **preeclampsia** no hubo diferencias entre grupos, probablemente en relación con el tamaño muestral (Tabla 4).

La literatura al respecto muestra resultados dispares, aunque los últimos trabajos revelan una asociación entre los síndromes hipertensivos en la gestación y la RGP. En la cohorte GECKO no se encontró asociación entre hipertensión materna y RGP en los primeros dos años de vida (23) y en un estudio llevado a cabo por Gow *et al.* tampoco se encontró asociación entre preeclampsia y RGP en los primeros 6 meses (35). Sin embargo, una revisión sistemática reciente con 16 estudios sí mostró una asociación entre la hipertensión gestacional y el desarrollo de RGP (58). En un estudio llevado a cabo en prematuros también se observó mayor riesgo de RGP a los 1,5 y 3 años en los hijos de madre con HTA(59). En la cohorte TBCS, que incluyó a 24200 niños, se observó mayor ganancia de peso en los primeros 66 meses de vida en los hijos de madres hipertensas, así como mayor riesgo de obesidad, pero este efecto dejaba de ser significativo al ajustar por covariables, observando que la obesidad en madres hipertensas es clave para el futuro desarrollo obesidad en los niños (61). En la cohorte P4, se observó mayor riesgo de RGP en los primeros 2 años de vida en los hijos de madres con síndromes hipertensivos, permaneciendo significativa esta asociación sólo para la preeclampsia al ajustar por

covariables (60). Así pues, nuestros datos sugieren una tendencia de asociación entre la hipertensión gestacional y la RGP, por lo que se necesitan más estudios de mayor potencia con más casos de hipertensión gestacional para confirmar esta asociación.

La **edad materna** se ha planteado como un posible factor que influye en la aparición de RGP, sin embargo, la mayoría de artículo publicados no encuentran una asociación significativa (17,23). En la cohorte del presente estudio no hubo diferencias en la edad materna entre grupos (Tabla 4), al igual que ocurría en otros trabajos (16,29). En el estudio llevado a cabo por Pesch, aunque el grupo de madres de hijos con RGP fueron más jóvenes, al realizar el análisis de regresión no se encontró una asociación significativa entre RGP y edad materna (27). Por tanto, la relación de la edad materna con la RGP parece estar mediada por otras covariables presentes en estos casos. Tampoco encontramos diferencia en la edad paterna entre grupos, al igual que en otros trabajos (16).

El **número de partos previos** también puede influir sobre la aparición de RGP, la multiparidad se ha propuesto como un factor protector (17,23,27). Sin embargo, en este trabajo no hemos encontrado diferencias en el número de partos entre grupos (Tabla 4), como ocurre en otros estudios (16,53).

La **cesárea** también se ha planteado como un posible factor de riesgo para el desarrollo de RGP, debido a que estos niños se van a colonizar por una microbiota diferente a la del canal del parto, que los va a predisponer a una programación inmunológica y metabólica patológica (11,94,95). Sin embargo, en el presente estudio no encontramos asociación entre el modo de parto y la RGP (Tabla 4), al igual que ocurre en la mayoría de los trabajos publicados (6,27,53). Solo en el estudio realizado en la cohorte *Nature Study* se vio que la cesárea aumentaba el riesgo de presentar RGP (94). Por tanto, el efecto de la cesárea sobre la RGP parece ser limitado y muy afectado por covariables presentes en estos sujetos.

El **nivel socioeconómico bajo** también se ha propuesto como un posible factor de riesgo para desarrollar RGP, atendiendo al nivel educacional y la clase social. En el presente estudio las madres del grupo RGP tenían **menor nivel educativo** que las del grupo control, aunque no hubo diferencias a nivel de estudios universitarios (Tabla 4). Al realizar el modelo de regresión logística múltiple para la predicción de RGP en la cohorte

## Discusión

NELA, la educación secundaria incompleta o inferior respecto a la universitaria aumentaba de forma significativa el riesgo de presentar RGP (Tablas 15 y 16). Otros trabajos también encontraron una asociación entre el nivel educacional bajo materno y la RGP (6,16,26,80,81), sin embargo, el efecto se veía atenuado en la mayoría de los estudios al ajustar por covariables como el tabaco y el peso al nacimiento. El nivel educacional va a influir sobre el estilo de vida y la alimentación del niño, un nivel educacional bajo se va a asociar con mayor porcentaje de madres fumadoras y peor adherencia a la lactancia materna (26,28,80,81); además, se asocia con menor edad gestacional y menor peso al nacimiento (81), todos ellos factores de riesgo para la RGP. De hecho, en la cohorte NELA, el grupo RGP se caracterizó también por menor peso al nacimiento y menor edad gestacional (Tabla 8), así como mayor porcentaje de madres fumadoras (Tabla 5).

En un metaanálisis reciente no se encontró asociación significativa entre el nivel educacional bajo y la RGP, por un lado, explican que la educación materna podría no influir directamente sobre la RGP, pero sí sobre otros factores de la RGP como el estilo de vida y la alimentación del niño, además incluyó cohortes que tenían una mayor proporción de mujeres con educación terciaria, lo que también podría haber contribuido a esta falta de asociación (17). En las cohortes NOURISH y H<sup>2</sup>GS, la educación materna tampoco se asoció directamente con mayor riesgo de RGP, pero sí se vio que se asociaba con el tipo de alimentación del niño (10,28).

Por otra parte, en relación con la **clase social** de las madres de la cohorte NELA, valorada según su ocupación, se aprecia una tendencia a mayor porcentaje de madres desempleadas en el grupo RGP, aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística ( $p=0,062$ ) (Tabla 4); no obstante, al realizar el análisis de regresión no se encontró asociación entre la clase social y la RGP. En la cohorte Gemini, en la que se valoró el estado socioeconómico incluyendo la ocupación, menor nivel socioeconómico sí se asoció con mayor riesgo de RGP (26). Sin embargo, la mayoría de los trabajos publicados no encuentran tampoco relación entre la clase social y la RGP como ocurre en la cohorte NELA(6,23). En el caso de los padres de la cohorte NELA, no se encontraron diferencias ni en el nivel educacional ni en la ocupación entre grupos (Tabla 7), al igual que ocurría en otros trabajos (10).

En resumen, menor IMC pregestacional y bajo nivel socioeconómico se asocian en la cohorte NELA con RGP. La ganancia de peso inadecuada en el embarazo y la

hipertensión materna parecen influir también sobre la RGP, pero sin alcanzar la significación estadística.

## 2.2. Estilo de vida y dieta maternos y paternos

El estilo de vida y la dieta de los padres, en especial de la madre, cobra gran importancia en el crecimiento de los niños, tanto en la etapa prenatal como en los primeros meses de vida, y puede influir significativamente en la aparición de RGP. Estos factores ambientales cobran gran relevancia puesto que podemos actuar sobre ellos para prevenir el desarrollo de RGP.

El consumo de **tabaco** durante la gestación se ha propuesto como factor de riesgo para el desarrollo de RGP y se han publicado numerosos estudios que analizan esta relación. Se ha sugerido que la exposición intraútero a monóxido de carbono y nicotina reduce el aporte de oxígeno fetal que resulta en CIR y bajo peso al nacimiento, ambos factores de riesgo para RGP (17). En la cohorte NELA, el consumo de tabaco fue significativamente mayor en las madres del grupo RGP respecto al grupo control durante todo el embarazo (Tabla 5). De hecho, al realizar el análisis de regresión múltiple, el tabaco aparece como factor de riesgo para desarrollar RGP (Tabla 16). Sin embargo, en el caso de los padres de la cohorte, no encontramos diferencias en el consumo de tabaco entre grupos. Son varios los trabajos que han encontrado también una asociación positiva entre el consumo de tabaco materno durante la gestación y la RGP, entre ellos un metaanálisis que incluye 7 estudios (17,27,66); aunque otros estudios no encuentran una asociación significativa (10,23,28,64). Así pues, nuestros resultados también confirman que las madres fumadoras tienen más riesgo de tener hijos que hagan RGP.

Mientras que la relación del tabaco con la RGP ha sido ampliamente estudiada, sobre el consumo de **alcohol** y la RGP hay muy poco publicado. Actualmente, son bien conocidos los efectos del consumo de alcohol en cantidades significativas durante el embarazo o el consumo crónico, como el Síndrome Alcohólico-Fetal, defectos en el neurodesarrollo, prematuridad, bajo peso, crecimiento intrauterino retardado, etc.; sin embargo, el efecto del consumo bajo, que representa la mayoría de las exposiciones, no está claro (67). Con respecto al alcohol en las madres de la cohorte NELA, el consumo al que hicieron referencia fue un consumo ocasional y de bebidas de baja graduación, y no hubo diferencias en su consumo en semana 20; sin embargo, sí se observaron diferencias

## Discusión

significativas en la semana 32 (Tabla 5), periodo en el que el alcohol tiene mayor repercusión en el crecimiento fetal, siendo significativamente mayor en el grupo de RGP. Al realizar el modelo de regresión logística múltiple para predecir la RGP, el alcohol en semana 32 aparece como uno de los factores de riesgo principales (Tablas 15 y 16). Estos resultados son de gran relevancia, ya que este estudio es el primero en demostrar que el consumo ocasional de alcohol durante la gestación también aumenta el riesgo de sufrir RGP en los primeros meses de vida, por lo que refuerza la recomendación actual de evitar cualquier consumo de alcohol durante todo el embarazo. En la cohorte INMA analizaron, entre otras variables, el consumo de alcohol en el primer trimestre y su relación con el crecimiento acelerado en los primeros 4 años de vida, sin encontrar una asociación significativa. Sin embargo, no se analizó su consumo en otras etapas del embarazo, como es nuestro caso (29).

En relación con la **actividad física materna** durante la gestación no se observaron diferencias significativas entre los grupos de estudio del presente trabajo (Tabla 5). En la actualidad no hay ningún trabajo que analice la relación del ejercicio físico durante el embarazo y su efecto sobre la RGP, pero encontramos un estudio reciente en el que compararon un grupo de gestantes con actividad física moderada-intensa y un grupo de gestantes sedentarias, en el que el porcentaje de grasa corporal y los pliegues cutáneos de los hijos de madres sedentarias fueron mayores al mes de vida (68). Sin embargo, un metaanálisis exhaustivo que incluía 153 estudios no observó diferencias en el desarrollo de obesidad ni en la composición corporal neonatal de los hijos de madres que realizaban ejercicio y madres sedentarias (69). La monitorización de la actividad física durante la gestación es complicada, lo que limita la valoración de sus efectos.

La **dieta consumida por las madres durante el embarazo** va a influir en la salud futura de los niños (70). El segundo trimestre del embarazo se trata de un periodo crítico para la susceptibilidad a la RGP, puesto que es cuando tiene lugar la programación metabólica del feto, la adipogénesis y el acúmulo de la grasa, de ahí la importancia de analizar la influencia de la dieta en este periodo (79), es por ello por lo que en el presente trabajo se analizó la dieta en la semana 20 de gestación.

Las madres de la cohorte NELA se caracterizaron por una dieta en semana 20 de gestación de tipo hiperproteica (>15% energía), con un consumo elevado de grasas totales (>35% energía) y baja en carbohidratos, aunque el aporte energético en forma de azúcares

superó el 10% recomendado (Tabla 6). Las madres de niños con RGP, aunque tenían menor peso pregestacional y menos ganancia de peso durante el embarazo (Tabla 3), consumieron una dieta con más calorías, carbohidratos, grasas totales, tanto saturadas como monoinsaturadas y poliinsaturadas, y una tendencia a más azúcares, en cifras absolutas. No obstante, al expresarlas como porcentajes de energía, las madres del grupo RGP sólo mostraron una tendencia a tomar más proteínas que las madres del grupo control ( $p=0,051$ ) (Tabla 6).

Un consumo elevado de hidratos de carbono, en forma principalmente de **azúcares**, se ha asociado con aumento del riesgo de obesidad y síndrome metabólico en la descendencia (75,76). Son varios los mecanismos que se han propuesto, basados en modelos animales, como son alteraciones en la metilación del DNA, que van a conllevar cambios en la expresión de genes involucrados en la adipogénesis del tejido adiposo blanco; aumento de la resistencia a la insulina, y afectación de la expresión de marcadores de función mitocondrial (75). En la cohorte GUSTO se observó que un consumo elevado de hidratos de carbono, sobre todo a expensas de azúcares, se asociaba con un aumento de la velocidad del incremento de IMC y un pico de IMC precoz en los niños en los primeros 18 meses de vida, además de un mayor *z-score* IMC a los 2-4 años (77). En la cohorte *Lifeways Cross-Generation Study* el consumo elevado de azúcares se relacionó con obesidad a los 5 años (76). En nuestro caso, se confirma la tendencia a más azúcares con la RGP en valores absolutos, aunque no en porcentaje de energía de estos compuestos.

El consumo elevado de azúcares en las dietas maternas suele ir acompañado también de un consumo elevado de **grasas saturadas**, como ocurre en las madres del grupo RGP (>10% energía) (75). Las madres del grupo RGP presentaron un consumo elevado de grasas totales, tanto saturadas como monoinsaturadas y poliinsaturadas, pero sin diferencia en los porcentajes de los diferentes tipos de grasas con respecto al grupo control (Tabla 6). Una dieta con aporte de grasas elevado da lugar a una exposición elevada a lípidos del feto, que va a provocar una programación patológica del tejido adiposo, una exposición mayor a citoquinas proinflamatorias, y una alteración de la programación epigenética del apetito y la homeostasis energética, todo ello va a conllevar a una alteración del crecimiento, así como un aumento del riesgo de obesidad a largo plazo(70). En modelos animales, una dieta materna con alto contenido en grasas durante la gestación y la lactancia se ha relacionado con mayor ganancia de peso y aumento del tejido adiposo visceral en las crías, así como mayor riesgo de síndrome metabólico (188,189). En estudios llevados a cabo en humanos, dietas maternas caracterizadas por

## Discusión

un mayor contenido de grasas saturadas se han relacionado con menor IMC al nacimiento y un incremento mayor de *z-score* IMC en los niños(71,78), así como mayor riesgo de obesidad infantil (76). Los niños con RGP de la cohorte NELA presentaron a los 3 meses pliegues cutáneos mayores (Tabla 14) y a los 18 meses mayor porcentaje de sobrepeso/obesidad (Figura 17); sin embargo, al realizar un análisis de correlación no se encontró una relación significativa entre los pliegues cutáneos y el consumo de grasas saturadas.

El grado de **adherencia a la dieta mediterránea** de las madres de la cohorte NELA es similar al encontrado en otros estudios llevados a cabo en gestantes del área mediterránea, como la cohorte INMA o la cohorte RHEA (167). Según el *score* aMED un 18,5% de las madres presentó una adherencia alta, mientras que si atendemos al *score* rMED este porcentaje descendió al 8% (Tabla 6). Como podemos observar, la dieta mediterránea varía según el *score* empleado, siendo mejor valorada en aMED, como ya se apreció en un estudio publicado recientemente realizado en esta misma cohorte(190). Esta variabilidad en la puntuación entre *scores* es debida a que difieren en la determinación de los alimentos que componen cada grupo y los criterios de puntuación, así el aceite de oliva en el índice rMED puntúa individualmente mientras que en el índice aMED está incluido con otras grasas. Es importante destacar que esta es la primera cohorte en la que se ha llevado a cabo una valoración de la dieta mediterránea mediante dos *scores* (190).

Si atendemos a las diferencias entre grupos, se observa una clara tendencia a menor adherencia alta a la dieta mediterránea en el grupo de madres con RGP según aMED (13,1% vs 21,5%,  $p=0,058$ ) (Tabla 6). Con la clasificación rMED se continúa observando la tendencia de que las madres con más baja adherencia a la dieta mediterránea son las del grupo de RGP, aunque sin alcanzar significación estadística ( $p=0,079$ ). En un estudio llevado a cabo en la cohorte española INMA, una mayor puntuación rMED en 2<sup>o</sup>-3<sup>er</sup> trimestre se asoció con menor riesgo de presentar un peso al nacimiento elevado seguido de una ganancia acelerada de IMC en los primeros 4 años (79). En la cohorte Project Viva, una mayor puntuación de *Mediterranean Diet Score* (MDS) se asoció también a una disminución del crecimiento acelerado del *z-score* IMC de 3 a 10 años (71). Estos estudios analizan el crecimiento acelerado en periodos de tiempo más tardíos, sin embargo, este trabajo es el primero en mostrar que los hijos de madres con peor adherencia a dieta mediterránea presentan RGP ya en los primeros meses de vida. Además, la alta adherencia a dieta mediterránea también se ha relacionado con

menor riesgo de CIR, factor de riesgo para desarrollar RGP postnatal, en cohortes como INMA y *Generation R Birth Cohort* (167,191). Sin embargo, en una revisión exhaustiva reciente, de los 17 estudios incluidos que analizan la adherencia a la dieta mediterránea en el embarazo y su efecto sobre el peso al nacimiento y la adiposidad en niños, 11 mostraron un efecto beneficioso mientras que 5 de ellos no encontraron ningún efecto (192).

Es importante conocer también la **dieta materna durante los primeros meses de vida**, puesto que la composición de la leche va a estar influenciada por la dieta materna durante el periodo de lactancia (73,193–195), así como los hábitos dietéticos de la madre van a influir en el tipo de alimentación del niño (74,196). Hoy en día los estudios que analizan la influencia de la dieta materna durante el periodo de lactancia son pocos y los resultados no son concluyentes (193,194,197,198). Este estudio es el primero que analiza el efecto de la dieta materna en periodo de lactancia sobre el desarrollo de RGP en los primeros meses de vida (Tabla 12).

En la cohorte NELA, las madres de niños con RGP presentaron a los 3 meses una clara tendencia mayor consumo de azúcares ( $p=0,062$ ) de nuevo en cantidades absoluta, pero no en porcentaje de energía (Tabla 12). Un mayor consumo de azúcares en madres durante el embarazo y los meses de lactancia se ha asociado con mayor *z-score* relación peso/talla y porcentaje de grasa corporal a los 6 meses en los niños (198). Además, en un estudio reciente se ha visto que un consumo alto de azúcares puede influir de forma aguda en la composición de la lactancia materna, aumentando la concentración de triglicéridos y colesterol, ambos con efectos patológicos en la programación metabólica del niño (195). Por otro lado, una dieta de peor calidad, caracterizada por un mayor consumo de azúcares, es más frecuente en mujeres de menor nivel socioeconómico, que a su vez se ha relacionado con mayores tasas de lactancia artificial, factor de riesgo para la RGP (80,199). Con respecto al resto de macronutrientes y aporte calórico no se encontraron diferencias entre grupos en la cohorte NELA (Tabla 12). Otros trabajos que analizaron modificaciones dietéticas en la dieta de las madres durante el periodo lactancia, aunque observaron modificaciones en el contenido de macronutrientes en la leche materna, no encontraron ningún efecto sobre el crecimiento infantil (193,194,197).

Si atendemos a la adherencia a la dieta mediterránea a los 3 meses postparto, persiste una tendencia a menor adherencia alta en el grupo RGP según aMED (Tabla 12). Actualmente, no hay estudios que valoren la influencia de la dieta mediterránea de las madres durante el periodo de lactancia sobre el crecimiento y la composición corporal de

## Discusión

los niños, pero cabría esperar un posible efecto protector como ocurre durante el embarazo como se ha observado en otros trabajos (192). Estudios recientes han demostrado que la dieta mediterránea va a influir sobre la composición de la lactancia materna, con un efecto positivo sobre el aporte nutricional del niño; se ha visto que aumenta el contenido antioxidante, disminuye los triglicéridos, disminuye el contenido de ácidos grasos saturados y aumenta el de ácidos grasos monoinsaturados y ácidos grasos omega-3, incluido ácido docosahexaenoico (DHA) (200,201). Es de esperar que la dieta mediterránea vaya unida a otros factores positivos de estilo de vida y alimentación, como la lactancia materna, que tengan un efecto beneficioso sobre el crecimiento postnatal; sin embargo, son necesarios estudios que confirmen esta hipótesis.

La dieta materna durante el embarazo junto a la funcionalidad de la placenta va a ser claves en los niveles de AGPI-CL que pasen al feto (90) y se ha sugerido que el **estatus AGPI-CL prenatal** pueda tener un papel en el crecimiento postnatal (89,202), aunque otros estudios no han encontrado esta asociación (203,204). Por ello, se analizó el perfil de ácidos grasos en plasma materno y de cordón umbilical en un subgrupo de la cohorte NELA, pero no se encontraron diferencias significativas entre grupos (Tabla 10). Las madres del grupo RGP presentaron una dieta en semana 20 de gestación con mayor contenido en grasas totales, tanto de grasas poliinsaturadas como saturadas (Tabla 6). Se observó cierta tendencia a mayor concentración de ácidos grasos totales en suero materno, pero sin diferencias en sangre de cordón (Tabla 10). El porcentaje de AGPI-CL n-6 o n-3, o incluso de DHA, tampoco cambió entre grupos (Tabla 10). En la cohorte americana Project Viva, los porcentajes de EPA (ácido eicosapentaenoico) y DHA de plasma materno no se asociaron con obesidad infantil a los 3 años, mientras que en sangre venosa de cordón sí se encontró una asociación con los pliegues cutáneos del niño (202). En otro estudio, los niños con un incremento acelerado del *z-score* IMC en los primeros 6 meses de vida presentaron un perfil en sangre de cordón caracterizado por menores niveles de AGPI-CL n3 y mayores niveles de AGS, sin encontrar diferencias en plasma materno (89). Sin embargo, en la cohorte alemana INFAT (*Impact of Nutritional Fatty acids during pregnancy and lactation on early human Adipose Tissue development*) no se encontró asociación entre el porcentaje de AGPI-CL en plasma materno en semana 32 y en sangre de cordón con la composición corporal (peso, IMC, pliegues cutáneos y masa grasa) de los niños a los 2 y 5 años (203). Tampoco se encontró asociación entre la concentración de AGPI-CL n-3 y n-6 en sangre de cordón con RGP de 0 a 6 meses y el

desarrollo de sobrepeso/obesidad a los 4 y 6 años en las cohortes alemana MEFAB (*Maastricht Essential Fatty Acid Birth Cohort*) y griega RHEA (204). Nuestros resultados confirman que los niveles de AGPI-CL no se asocian con la RGP, sin embargo, se necesitaría quizás un mayor tamaño muestral para conocer la relación con los niveles en sangre de cordón.

Así pues, el consumo de tabaco durante el embarazo y el alcohol ocasional en el tercer trimestre de gestación se asocian de forma significativa con el desarrollo de RGP en la cohorte NELA. Además, las madres de los niños con RGP presentaron una dieta de peor calidad, caracterizada por mayor consumo de calorías, grasas totales y azúcares, así como una menor adherencia a la dieta mediterránea, aunque estos factores dietéticos no se asociaron de forma significativa con la RGP en el análisis de regresión logística múltiple llevado a cabo en el presente estudio.

### **2.3. Factores fetales, al nacimiento y tipo de lactancia**

El **sexo masculino** se ha propuesto como factor de riesgo para RGP en numerosos trabajos (17,23,27,28,99). Sin embargo, en la cohorte NELA no hubo diferencias en el sexo entre grupos (Tabla 8), al igual que ocurría en la cohorte española CALINA o en la cohorte china TBCS (6,16). De hecho, al llevar a cabo el análisis de regresión en el presente trabajo, el sexo no mostró una asociación significativa con la RGP. Esto puede ser debido a que el efecto del sexo sobre la RGP dependa de otras covariables como el peso al nacimiento.

En la cohorte NELA el grupo RGP presentó **menor edad gestacional** con respecto al grupo control, aunque sin encontrar diferencias en el porcentaje de prematuridad (Tabla 8). Aunque menor edad gestacional se ha propuesto como factor de riesgo en algunos trabajos (17,23,27,64), al realizar el análisis de regresión logística múltiple en el presente estudio la edad gestacional no se asoció de forma significativa con la RGP. Esto es debido a que el efecto de la edad gestacional sobre la RGP está mediado en realidad por otras covariables asociadas a la misma, en concreto por el peso al nacimiento, con la que es colineal y que es significativa en los modelos de regresión de este trabajo. De hecho, en la cohorte de estudio existe una correlación directa entre peso al nacimiento y edad gestacional ( $r=0,567$ ;  $p<0,001$ ). Varios estudios han demostrado la asociación existente entre menor edad gestacional y menor peso al nacimiento (101,205).

Los niños del grupo RGP ya presentaban prenatalmente menores medidas de circunferencia fetal abdominal (CFA) y peso fetal estimado (PFE) en la ecografía realizada en semana 32, esto puede ser un reflejo de una situación de desnutrición intraútero con su consecuente **crecimiento intrauterino restringido**; sin embargo, sólo 3 de estos niños (2,6%) fueron clasificados como CIR en la ecografía de la semana 32 según los criterios vigentes de Figueras *et al.* (82), sin diferencias significativas con el grupo control ( $p=0,082$ ) (Tabla 8). Hay que tener en cuenta que hoy en día el CIR es una entidad infradiagnosticada; según la SEGO, las tasas actuales de detección ecográfica de CIR no son buenas, siendo de un 50% en el CIR precoz y sólo del 20% en el caso del CIR tardío (83). En la cohorte NELA es posible que muchos de los niños hayan sufrido un crecimiento intrauterino deficiente que no ha sido diagnosticado de CIR ecográficamente, pero que sospechamos por su RGP postnatal.

Hay numerosos estudios que relacionan el CIR con el desarrollo de RGP posterior (85–88), independientemente del peso al nacimiento (87,88). La explicación al RGP tras un crecimiento intrauterino retardado se basa en la “Hipótesis del fenotipo ahorrativo” propuesta por Barker (43), en la que el feto sufre una reprogramación endocrino-metabólica con mecanismo de ahorro energético, que en etapa postnatal va a favorecer una rápida ganancia de peso en la infancia temprana y un mayor riesgo de obesidad y síndrome metabólico en el futuro (40).

En la presente cohorte, las madres del grupo RGP se caracterizaron por presentar mayor consumo de tabaco y alcohol, menor nivel educacional, menor IMC pregestacional, menor ganancia de peso durante el embarazo y una tendencia a mayor hipertensión gestacional (Tablas 3, 4 y 5), todos ellos factores de riesgo para el crecimiento intrauterino retardado (83,84). Por otro lado, los niños con RGP de la cohorte NELA presentaron menor peso y una edad gestacional menor en comparación con los controles (Tabla 8), factores que se han relacionado también con haber sufrido CIR (84). Estos datos apoyarían nuestra sospecha de que podría haber un mayor porcentaje de niños en el grupo RGP que han sufrido desnutrición intrauterina y su consecuente crecimiento intrauterino retardado.

Estas diferencias apreciadas prenatalmente, también se observaron al nacimiento en las distintas medidas antropométricas y sus *z-scores* calculados según la OMS en la cohorte NELA. Los niños con RGP presentaron al nacimiento menor *z-score* de peso, longitud, perímetro cefálico, IMC y relación peso/talla que los niños del grupo control

( $p < 0,001$ ) (Tabla 8). Este hecho es el reflejo de una probable situación de desnutrición intrauterina y el consecuente crecimiento fetal deficiente. Numerosos estudios, entre ellos un metaanálisis, han demostrado que un **menor peso al nacimiento** se asocia con mayor riesgo de sufrir RGP en los primeros meses de vida (17,23,28,99). La explicación a este hecho es la misma que hemos comentado previamente en el CIR y se basa en la interacción entre la programación metabólica patológica fetal, secundaria a un ambiente de desnutrición intrauterina (hipótesis del fenotipo ahorrativo), y el estilo de vida postnatal, en el que los padres tienden a sobrealimentar a estos niños por la errónea percepción de que necesitan más calorías (27,87,105). La RGP en estos niños es una compensación a una situación de restricción antenatal, consistente en una aceleración del crecimiento extrauterino para alcanzar el peso genéticamente predeterminado (23,87). De hecho, en nuestro modelo de regresión logística para la predicción de RGP, encontramos que el *z-score* de peso al nacimiento es uno de los principales factores de riesgo (OR=0,29; IC-95=0,21-0,39;  $p < 0,001$ ) (Tabla 15).

En la cohorte NELA, si atendemos a la clasificación según el peso al nacimiento, el porcentaje de niños pequeños para la edad gestacional, definido como *z-score* de peso al nacimiento por debajo del percentil 10, fue significativamente mayor en el grupo RGP (25,4% vs 5,4%,  $p < 0,001$ ), como era de esperar (Tabla 9). Al realizar el análisis de regresión logística múltiple, vemos que el hecho de nacer PEG aumenta más de 5 veces el riesgo de presentar RGP en los primeros 3 meses de vida (OR=5,35; IC-95=2,91-9,84;  $p < 0,001$ ) (Tabla 16). En la cohorte española CALINA, el grupo RGP también presentó un mayor porcentaje de niños PEG que el grupo control (16). La situación de PEG al nacimiento se ha propuesto como un reflejo de una situación de crecimiento intrauterino restringido y se ha visto que el riesgo de presentar RGP en estos niños es mayor que en aquellos con un peso adecuado a su edad gestacional (AEG) (87). Por otro lado, cabe mencionar que el porcentaje de niños grandes para la edad gestacional fue mayor en el grupo control respecto al grupo RGP (Tabla 9); sin embargo, al realizar el análisis de regresión no se asoció con el desarrollo de RGP.

Si nos fijamos en la clasificación del estado nutricional al nacimiento basada en el *z-score* de la relación peso/talla o el *z-score* del IMC, vemos como el porcentaje de niños con desnutrición ( $< -2$  DE) es mayor en el grupo RGP (Tabla 9); esto sería un indicativo indirecto más de una situación de desnutrición intraútero, factor de riesgo para presentar RGP postnatal.

En la cohorte NELA el porcentaje total de **lactancia** materna exclusiva fue del 47% en los primeros 3 meses de vida, superior a la prevalencia encontrada en otras cohortes españolas, que no llegan a alcanzar el 40% (16,29). Al realizar la comparación entre grupos no se encontraron diferencias en el tipo de lactancia en los primeros 3 meses de vida ni en las semanas de duración de la lactancia materna exclusiva (Tabla 11), ni hubo una asociación significativa entre el tipo de lactancia ni la duración de la lactancia materna con el RGP de 0 a 3 meses en el análisis de regresión logística múltiple llevado a cabo. En la cohorte española del estudio CALINA, tampoco se encontró asociación significativa entre el tipo de lactancia en los primeros 3 meses y la RGP de 0 a 6 meses de vida al ajustar el modelo por covariables (16). Por tanto, uno de los motivos por los que el tipo de la lactancia no se asoció con RGP, sería debido a que su efecto está mediado por otras covariables asociadas a la misma en estos sujetos. En cambio, otros trabajos sí encuentran que la lactancia artificial es un factor de riesgo para el desarrollo de RGP (23,28,99) y la lactancia materna tiene un efecto protector (10,17). Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos estudios que sí encuentran una asociación significativa analizan periodos más prolongados, primeros 6-12-24 meses de vida, etapas donde se hace más evidente la influencia del tipo de alimentación, por lo que otro motivo por el que no encontramos una asociación significativa en el presente trabajo es el periodo de estudio empleado de 0 a 3 meses.

Por tanto, menor *z-score* de peso y ser clasificado como PEG al nacimiento aumentan de forma significativa el riesgo de presentar RGP en los primeros meses de vida; de hecho, se erigen como los factores más relevantes en los análisis de regresión llevados a cabo en este estudio (Tablas 15 y 16).

### **2.4. Modelo de regresión para predicción de RGP**

Tras analizar las diferentes variables asociadas con la RGP en la literatura, llevamos a cabo un modelo de regresión logística múltiple para la predicción de la RGP. Se incluyeron inicialmente 12 covariables: educación materna, clase social materna, IMC pregestacional, alcohol en tercer trimestre, tabaco durante el embarazo, edad de la madre, hipertensión gestacional, grasas totales en la dieta de semana 20, puntuación aMED en semana 20, sexo del recién nacido, *z-score* peso al nacimiento (ajustado por edad gestacional y sexo) y duración de la lactancia materna (semanas); quedando finalmente 5 de ellas con una asociación significativa. Menor *z-score* peso al nacimiento, menor IMC

pregestacional, consumo de alcohol en tercer trimestre y una educación materna secundaria incompleta o inferior se asociaron con mayor riesgo de RGP. Este primer modelo permitía predecir un 17,5% del RGP (Tabla 15).

Dada la importancia de nacer PEG en el desarrollo posterior de RGP (87,206) y viendo que en el primer modelo de regresión realizado el *z-score* peso al nacimiento aparece como uno de los principales factores del RGP, decidimos realizar un segundo modelo de regresión en el que incluimos la variable PEG al nacimiento (peso al nacimiento por debajo de percentil 10) en lugar de *z-score* peso. En este segundo modelo, el ser PEG al nacimiento aumentaba el riesgo de presentar RGP más de 5 veces. Continuaron presentando una asociación significativa un nivel educacional materno bajo, menor IMC pregestacional y el consumo de alcohol en tercer trimestre, apareciendo también en este modelo el tabaco durante el embarazo como factor de riesgo. Este segundo modelo consiguió una predicción del 10% (Tabla 16).

En la cohorte NOURISH también se llevó a cabo un análisis de regresión logística múltiple, en el que los principales factores de riesgo para RGP de 0 a 4/7 meses fueron el bajo peso al nacimiento, el sexo masculino, la lactancia artificial y la alimentación pautada; mientras que la educación materna, el tabaco y la introducción precoz de la alimentación complementaria no alcanzaron la significación estadística (28). En un metaanálisis reciente, que incluyó 7 estudios (n=4542), también se llevó a cabo un análisis de regresión logística múltiple, en el que mayor peso al nacimiento, mayor edad gestacional y duración de la lactancia materna más de 6 meses actuaban como factores protectores; mientras que el IMC pregestacional, el tabaco y la educación no se asociaron de forma significativa con RGP (17).

Al observar los resultados de nuestros modelos de regresión vemos que estos factores maternos y del recién nacido solo explican entre el 10-17,5% de la RGP, hecho que pone de manifiesto la necesidad de investigar otros mecanismos que puedan explicar mejor la RGP.

### **3. CONSECUENCIAS DE LA RÁPIDA GANANCIA PONDERAL EN LA SALUD DEL NIÑO**

La RGP en los primeros meses de vida ha demostrado ser un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad en la infancia y en la etapa adulta (11,14,34,207), así como otras

patologías crónicas como el síndrome metabólico (3,126) o el asma (125,128). De ahí la importancia de reconocerlo a tiempo y tomar medidas para prevenirlo y evitar así el desarrollo de estas enfermedades.

### 3.1. Sobrepeso y obesidad

Como era de esperar, los niños del grupo RGP presentaron un incremento de *z-score* peso de 0 a 3 meses significativamente mayor que los niños del grupo control ( $p < 0,001$ ) (Figura 9). Podemos observar como el *z-score* peso al nacimiento en los niños con RGP fue significativamente menor que en el grupo control, alcanzando valores mayores de *z-score* peso **a la edad de 3 meses** respecto al grupo control (Figura 10). Esto refleja una respuesta postnatal en la que, tras haber sufrido una situación de desnutrición intraútero que ha provocado una programación metabólica fetal de “fenotipo ahorrativo”, el niño sufre una situación de aceleración del crecimiento para alcanzar su peso y talla genéticamente predeterminados, favorecida por una situación extrauterina en la que ya no está limitado el acceso de nutrientes (18,40). Por otro lado, la talla, que está influida por otros mecanismos, va a seguir la trayectoria esperada, observándose un *catch-up* mayor de peso que de talla (18,208), como ocurre en los niños de la cohorte NELA. En nuestro caso, no hubo diferencias en la talla y su *z-score* entre grupos a los 3 meses, mostrando una situación de recuperación de talla adecuada en el grupo de RGP (Tabla 13); mientras que el peso y su *z-score* fueron significativamente mayores en el grupo RGP mostrando una ganancia excesiva de peso (Figura 10). Esto se va a ver reflejado en las medidas de *z-score* de IMC y relación peso/talla que, como cabe esperar, van a ser significativamente mayores en el grupo RGP (Tabla 13).

Podemos también valorar el estado nutricional de estos niños atendiendo al *z-score* de la relación peso/talla, medida de elección de la OMS en menores de 2 años (173), o el *z-score* del IMC. Aunque la RGP en los primeros meses de vida se ha relacionado a largo plazo con obesidad en periodos posteriores de la infancia y en la etapa adulta (6,14,18), al analizar nuestros hallazgos podemos ver que ya existe un mayor porcentaje de niños clasificados como riesgo de sobrepeso ( $>+1$  DE) o sobrepeso ( $>+2$  DE) en el grupo RGP a la edad de 3 meses (Tabla 13). Este hallazgo es relevante, ya que estos niños no solo han presentado una RGP en los primeros 3 meses de vida, si no que han alcanzado además un estado nutricional patológico a la edad temprana de 3 meses, con las consecuencias futuras que esto conlleva.

En la RGP se va a producir un aumento excesivo del peso a expensas principalmente de la masa grasa, de ahí la importancia de conocer la composición de grasa corporal en estos niños (39,40). En el estudio NELA se ha empleado una fórmula validada para menores de 5 meses, basada en los pliegues cutáneos, que aporta información igual de válida sobre la masa grasa corporal que la absorciometría de rayos X en energía doble (DEXA) (174) y no supone un método cruento para el paciente como otras técnicas de medición de composición corporal. Los niños con RGP presentaron a los 3 meses valores mayores de pliegues cutáneos (Tabla 14) y mayor masa grasa calculada a partir de éstos (Figura 11). Además, se analizaron otras medidas indirectas de adiposidad como la circunferencia abdominal, medida que refleja el depósito de grasa visceral/central y que se relaciona con desarrollo en el futuro de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular (209), que fue mayor en el grupo de RGP; o el perímetro braquial (210), que también fue mayor en los niños de RGP (Tabla 13). Varios trabajos, incluyendo un metaanálisis reciente, han demostrado que la presencia de RGP en los primeros meses de vida se asocia con mayor adiposidad en la infancia y en la etapa adulta (14,18,211); sin embargo, es importante destacar que el presente trabajo ya muestra que existe mayor componente de masa grasa en los niños con RGP en etapas mucho más precoces.

Por otro lado, vemos que la RGP en los primeros 3 meses de vida aumenta más de 10 veces el riesgo de presentar sobrepeso/obesidad **a los 18 meses de vida** en la cohorte NELA (OR= 11,82, IC-95= 3,95 – 35,37,  $p < 0,001$ ) (Tabla 24). El porcentaje de niños con sobrepeso/obesidad ( $> +2$  DE) a los 18 meses definido por *z-score* relación peso/talla, variable de elección de la OMS para definir el estado nutricional en menores de 2 años, fue significativamente mayor en el grupo RGP (13,1% vs 5,1%) (Figura 17). En el caso de emplear la variable *z-score* IMC también se observa esta tendencia, aunque sin alcanzar la significación estadística (Tabla 23).

Numerosos estudios, entre ellos dos metaanálisis, han mostrado que la RGP durante los dos primeros años de vida se asocia con un aumento del riesgo de obesidad en la infancia y en la etapa adulta (1,14,18,34,207). Uno de los objetivos de los trabajos publicados es encontrar el periodo comprendido en estos dos primeros años de vida que mejor prediga el riesgo de obesidad, cobrando cada vez mayor relevancia periodos más tempranos, como son los primeros 3-6 meses de vida (6,11,33). Varios de los estudios publicados han observado que cuanto más precoz se produce la RGP, mayor es el riesgo

## Discusión

de desarrollar obesidad en un futuro (6,14). Existen algunos trabajos que han demostrado que la RGP en los primeros 3 meses de vida se asocia de forma significativa con el desarrollo en el futuro de obesidad y síndrome metabólico (3,8,21), pero son necesarios más estudios centrados en esta etapa. El presente estudio demuestra que la RGP en los primeros 3 meses de vida aumenta el riesgo de presentar sobrepeso/obesidad en la infancia precoz, estos hallazgos son de vital importancia porque confirman que una ganancia de peso excesiva en estos primeros meses va a conllevar el desarrollo de obesidad en el futuro y pone de manifiesto la necesidad de prestar atención al crecimiento desde etapas muy precoces.

La RGP ha demostrado aumentar el riesgo de obesidad tanto en la infancia como en la etapa adulta, siendo mucho mayor el riesgo en la infancia (6,14,34). La mayoría de los trabajos analizan la obesidad infantil a partir de los 3-4 años (6,18,207), sin analizar periodos más precoces. Este estudio es el primero en demostrar que una RGP en los primeros 3 meses de vida ya se asocia con mayor riesgo de sobrepeso y obesidad a los 18 meses de vida. Actualmente continúa el seguimiento de los niños de la cohorte NELA, así que en el futuro podremos conocer también si la RGP 0-3 meses aumenta el riesgo de obesidad en etapas posteriores en estos niños.

En el análisis de regresión logística multivariable para el riesgo de sobrepeso/obesidad a los 18 meses, además de la RGP de 0-3 meses, un mayor *z-score* de peso al nacimiento y el tabaco durante el embarazo aumentaron de forma significativa el riesgo, mientras que una mayor duración de la lactancia materna presentó un efecto protector (Tabla 24). La RGP de 0-3 meses se asoció previamente de forma inversa con el *z-score* de peso al nacimiento (Tabla 15); no obstante, si en los análisis de regresión a los 18 meses para sobrepeso/obesidad se incluyen ambas variables, la RGP de 0-3 meses produce mayor riesgo de desarrollar sobrepeso/obesidad a los 18 meses (OR=11,82; IC-95=3,45-35,37) que el *z-score* de peso al nacimiento (OR=4,32; IC-95=2,50-7,46), el cual también se asoció positivamente con la obesidad infantil a esta edad. Un estudio que analizó los factores de riesgo de sobrepeso a los 7 años encontró que mayor peso al nacimiento, así como RGP de 0 a 3 meses aumentaban el riesgo de forma significativa(212). Otro estudio reciente, que llevó a cabo un análisis conjunto de 7 cohortes, también encontró que los factores mayor peso al nacimiento y RGP se asociaron de forma significativa a sobrepeso/obesidad a los 3-5 años; sin embargo, esta asociación directa del elevado peso al nacimiento sobre el riesgo de sobrepeso/obesidad fue suprimida por la RGP, por lo que un mayor peso se asoció con un menor riesgo de RGP

y, consecuentemente, predijo menores resultados de sobrepeso (207). Por tanto, parece que el peso al nacimiento y la RGP actúan por vías diferentes, mostrando un papel independiente de estas dos variables en el desarrollo de sobrepeso y obesidad (207). Si analizamos la variable grande para la edad gestacional (percentil de peso al nacimiento >90) en la cohorte NELA, vemos que aumenta hasta 5 veces el riesgo de desarrollar sobrepeso/obesidad a los 18 meses (OR=5,47; IC-95=1,98 – 15,15; p=0,001). Ser GEG o tener un peso mayor de 4 kg al nacimiento se ha asociado con mayor riesgo de presentar sobrepeso y obesidad en el futuro; en una revisión reciente que incluyó 8 estudios se observó una asociación significativa entre nacer GEG y presentar sobrepeso y obesidad en la infancia y la etapa adulta (213), y un metaanálisis extenso que analizó 66 estudios encontró que un peso mayor de 4 kg al nacimiento se asociaba con mayor riesgo de sobrepeso en el futuro (214).

Otro factor asociado con mayor riesgo de sobrepeso/obesidad a los 18 meses en la cohorte NELA fue el tabaco durante el embarazo, esta asociación significativa ya se ha descrito en otros trabajos anteriores, entre ellos un metaanálisis reciente que incluyó 64 estudios (11,215,216). Por otro lado, una mayor duración de la lactancia materna exclusiva se asoció con menor riesgo de sobrepeso/obesidad a los 18 meses en la cohorte NELA, otros estudios también han mostrado este efecto protector de la lactancia materna (11,16,217,218).

### **3.2. Alteración de la función pulmonar**

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por una serie de hallazgos clínicos que reflejan la presencia de una obstrucción crónica, difusa y fluctuante o reversible de la vía aérea inferior, generalmente de naturaleza inflamatoria, y que se caracterizan por un patrón pulmonar obstructivo, que se define por disminución del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC y menor FEF<sub>25-75</sub> (219). Estudios recientes han visto que la RGP en los primeros meses de vida favorece el desarrollo de un patrón obstructivo pulmonar en la infancia y, por tanto, aumenta el riesgo de padecer asma (125,127,128). Se piensa que esto puede ser debido tanto a cambios estructurales en las vías respiratorias como al estado proinflamatorio secundario a las sustancias producidas por el tejido adiposo, que se encuentra aumentado en la RGP (125,127,128).

En la cohorte NELA se estudió la función pulmonar a los 3 meses mediante pletismografía en un subgrupo de pacientes (n=69) cuyos padres aceptaron participar en esta prueba que tiene su dificultad, ya que es necesario sedar al niño. Este es el primer

estudio en el que se analiza la función pulmonar mediante pletismografía en lactantes con RGP y en un periodo tan temprano como son los 3 meses de vida. Se clasificaron los niños teniendo en cuenta la RGP según *z-score* de peso, sin encontrarse diferencias significativas en las variables de función pulmonar entre grupos, probablemente debido al bajo tamaño muestral; no obstante, al ajustar por covariables, sí que se apreció una tendencia a menor FEF<sub>25-75</sub> en el grupo RGP ( $p=0,093$ ), típico del patrón obstructivo (Tabla 17).

Dado que la talla es el parámetro que mejor se relaciona con los volúmenes pulmonares y es un factor determinante del tamaño pulmonar (220), se reclasificó a los niños utilizando la definición modificada de RGP con la variable *z-score* relación peso/talla (9,13,221–223). Al igual que se ha visto en la literatura, el porcentaje de niños con RGP fue mucho mayor utilizando esta definición modificada (Tabla 18), existiendo una gran diferencia en la clasificación de los sujetos (9,221,222). El grupo de niños con RGP definido por *z-score* relación peso/talla presentó menores valores de FEF<sub>25-75</sub> y menor cociente FEV<sub>05</sub>/FVC, que se mantuvo al ajustar por covariables ( $p=0,016$ ) (Tabla 19). Por tanto, los niños con RGP definido por *z-score* relación peso/talla de 0 a 3 meses de la cohorte NELA se caracterizaron por presentar ya a los 3 meses un patrón pulmonar caracterizado por menores valores de FEF<sub>25-75</sub> y FEV<sub>05</sub>/FVC, relacionados con el patrón obstructivo y el desarrollo de asma en el futuro.

Estudios anteriores habían mostrado que los niños con RGP, definido por *z-score* peso y no por *z-score* relación peso/talla, en los primeros meses de vida presentaban una función pulmonar alterada en etapas posteriores de la infancia (5-15 años). Como es el caso de la cohorte WHISTLER, en la que niños con RGP de 0-3 meses presentaron a los 5 años una función pulmonar disminuida, caracterizada por menor FEV<sub>1</sub> y menor FEF<sub>25-75</sub> (125). Por otro lado, en la cohorte MoBa también se observó que los niños con RGP de 0-6 meses presentaron un patrón obstructivo a los 11 años, con menor cociente FEV<sub>1</sub>/FVC y menor FEF<sub>25-75</sub> (127). En la cohorte inglesa ALPASC el incremento de *z-score* de peso de 0 a 3 meses se relacionó con menores valores de FEV<sub>1</sub>/FVC a los 8 y 15 años (224). Existen pocos trabajos centrados en etapas más precoces, como es el caso del estudio llevado a cabo por Lucas et al. en 131 niños, en los que mayor incremento de *z-score* de peso se asoció con peor función pulmonar a las 5-14 semanas de vida, caracterizada por menor FEV<sub>0,4</sub> ajustado por FVC y menor flujo espiratorio forzado a capacidad residual funcional (V<sub>máx</sub>FCR) (225).

Además, la RGP también se ha asociado con mayor porcentaje de diagnóstico de asma en la infancia en varios estudios (125,128,224).

El presente estudio es uno de los primeros en demostrar que el hecho de haber sufrido RGP, en base a *z-score* relación peso/talla en los primeros 3 meses de vida, favorece ya a los 3 meses la aparición de un patrón pulmonar caracterizado por menores valores de FEF<sub>25-75</sub> y FEV<sub>05</sub>/FVC, relacionado con el desarrollo de asma en el futuro. Esto nos indica que en etapas ya muy precoces en los niños con RGP se van a producir los cambios estructurales e inflamatorios a nivel de las vías respiratorias que va a condicionar el desarrollo de asma en un futuro, de ahí la importancia de prestar especial atención a la ganancia excesiva de peso en estos primeros meses de vida. De hecho, la cohorte NELA está diseñada para el estudio de las causas de programación del asma en la infancia y se analizará la evolución de las patologías respiratorias a lo largo de la infancia, con una nueva valoración de la función pulmonar a los 7 años (155).

### **3.3. Maduración de los ritmos circadianos**

La maduración de los ritmos circadianos se ha propuesto como un posible reflejo del desarrollo neurológico infantil en los primeros meses de vida, debido a que la temperatura y la actividad son funciones que dependen directamente del sistema nervioso central (SNC); por lo que su medición podría aportarnos información relevante sobre el neurodesarrollo de los niños (133). Los niños con diagnóstico de crecimiento intrauterino retardado se caracterizan por un estado intrauterino de bajo aporte de oxígeno y otros nutrientes al feto, así como una exposición a mayor estrés oxidativo y ambiente proinflamatorio, que pueden llevar a una alteración en el neurodesarrollo fetal (94). Se ha propuesto que la RGP es una respuesta postnatal a una situación de desnutrición intraútero, pero en estos niños el bajo aporte de oxígeno intraútero no está demostrado y no se sabe si la desnutrición fetal podría afectar al neurodesarrollo, que podría manifestarse como inmadurez en la adquisición de los ritmos circadianos.

El presente estudio es el primero en analizar los ritmos biológicos de temperatura, actividad y sueño en niños con RGP en los primeros 3 meses de vida en comparación con niños con un crecimiento normal. Para ello, se ha utilizado la metodología validada por el equipo de Larqué, empleando sensores de temperatura periférica y actividad motora, y el ritmo del sueño se ha obtenido mediante la integración de estas dos variables, como se describe más detalladamente en Material y métodos (133). 185 sujetos de la cohorte NELA utilizaron estos sensores a los 3 meses.

Al analizar la **temperatura periférica** vemos como ambos grupos presentaron en la gráfica de onda media una distribución caracterizada por mayor temperatura durante la noche, por la vasodilatación periférica, un pequeño pico a nivel postprandial y menor temperatura en las horas diurnas (Figura 12), tal y como han descrito previamente otros autores en niños sanos (133,134). Los niños con RGP presentan mayores valores de temperatura periférica que los controles durante las horas nocturnas, pero también por la mañana hasta la hora de la comida, que sería más típico de un ritmo de temperatura más inmaduro. Sin embargo, no encontramos diferencias en las variables no paramétricas (estabilidad interdiaria, variabilidad intradiaria y amplitud relativa) ni en los valores P1 y P1/Pu entre grupos (Tabla 20). Estas diferencias podrían ser debidas a que los niños con RGP tuvieran una mayor vasodilatación nocturna para regular su temperatura corporal, lo que aumenta la temperatura periférica. Esto concuerda con que niños de madres con diabetes gestacional con mayor circunferencia fetal abdominal tengan mayor media de temperatura a los 3 meses (135).

En el caso de la **actividad**, la gráfica de onda media mostró una distribución inversa a la de la temperatura periférica, siendo mayor en las horas diurnas y menor en las horas nocturnas, como se ha descrito previamente en otros trabajos (133,226), sin encontrarse diferencias significativas entre nuestros grupos de estudios (Figura 13). Es importante destacar que los niños con RGP presentaron respecto a los controles menor valor de P1 o primer armónico, variable que nos indica lo cerca que está un ritmo a un periodo de 24 horas (ritmo circadiano), lo que indicaría un comportamiento más inmaduro del ritmo de actividad en los niños con RGP; sin embargo, luego no encontramos diferencias significativas en el cociente entre el ritmo circadiano respecto a los ritmos ultradianos de menor duración (P1/Pu). Tampoco encontramos diferencias en las variables de estabilidad diaria, variabilidad intradiaria o amplitud relativa (Tabla 21).

Se valoró el **sueño**, obtenido de la integración de la información de la temperatura periférica y la actividad motora, encontrándose una tendencia a mayor número de horas de sueño durante el día en el grupo RGP, pero sin diferencias en las horas nocturnas entre grupos, como también se aprecia en la gráfica de onda media de sueño (Figura 14). Un mayor número de horas de sueño durante el día es un comportamiento más propio de un ritmo más inmaduro. Sin embargo, no se encontraron diferencias en las variables no paramétricas, que miden la madurez del ritmo, ni en los valores de P1 y P1/Pu (Tabla 22). Tampoco se encontraron diferencias en el índice IO ni en la función circadiana del sueño (CFI) (Figuras 15 y 16).

En los últimos años se han publicado algunos trabajos que estudian el sueño y el desarrollo posterior de RGP, pero analizan el sueño mediante cuestionarios a los padres y sólo valoran su duración, encontrando que menor duración del sueño se relaciona con RGP posterior (37,116,117). En los estudios publicados es la menor duración del sueño nocturno la que se ha asociado con RGP, ya que se relaciona con mayor administración por parte de los padres de biberones y menor autorregulación del apetito por parte del niño (116), aunque en el trabajo de Petrov *et al.* mayor duración del sueño nocturno se relacionó con mayor obesidad a los 3 años (37). Existen dos estudios en los que se ha valorado el sueño mediante actigrafía, en la cohorte CHILD-SLEEP encontraron que menor duración de sueño a los 8 meses se relacionó con mayor *z-score* relación peso/talla a los 24 meses, pero sin encontrar relación con el RGP posterior (116), y en la cohorte Rise&SHINE mayor duración del sueño nocturno y menor fragmentación del sueño se relacionaron con menor riesgo de obesidad de 1 a 6 meses (227). Sin embargo, no hay estudios que hayan analizado el efecto de la RGP sobre el ritmo del sueño, ni tampoco hay publicados trabajos que hayan valorado los ritmos de temperatura y actividad, como es el caso del presente estudio.

Así pues, a pesar de que no encontramos diferencias significativas en las variables más óptimas para la valoración de la maduración de los ritmos, como son las variables no paramétricas (estabilidad interdiaria, variabilidad intradiaria y amplitud relativa) y la función circadiana del sueño (CFI), la RGP en los primeros meses de vida sí que parece influir negativamente en la maduración de los ritmos circadianos si atendemos a los patrones de las ondas medias de los ritmos y las variables paramétricas (P1), aunque se necesitaría un mayor tamaño muestral para confirmar estos resultados.

#### **4. ANÁLISIS DEL EXFOLIOMA INTESTINAL A LOS 3 MESES EN NIÑOS CON RÁPIDA GANANCIA DE PESO**

Dado que los factores sociodemográficos y antropométricos maternos y del recién nacido analizados solo explican un 17,5% del RGP (Tabla 15), decidimos explorar si los mecanismos intestinales pueden provocar en el niño una alteración en la incorporación de nutrientes al organismo que predispongan a la RGP, mediante el análisis del exfolioma intestinal. Este es el primer estudio en el que se lleva a cabo un análisis de la expresión

génica intestinal en niños con RGP, encontrándose diferencias con respecto a los niños del grupo control.

### 4.1. Discusión de la metodología empleada

En el presente estudio se ha utilizado una técnica no invasiva optimizada por nuestro grupo de trabajo (153), que nos permite conocer el transcriptoma intestinal a partir de las células exfoliadas contenidas en las heces de los niños. El desarrollo de este tipo de técnicas no invasivas para el análisis de la expresión génica intestinal ha supuesto una revolución en el estudio de la patología intestinal, sobre todo en poblaciones tan sensibles como la población infantil, en la que los estudios eran muy limitados hasta ahora al disponer solo de técnicas invasivas (143).

El exfolioma obtenido mediante este tipo de procedimiento representa el ARN mensajero (ARNm) de células tanto de intestino delgado como de intestino grueso, permitiendo obtener una visión global de todo el intestino (152), muy útil en el estudio de procesos como la RGP.

Se llevó a cabo un análisis por *microarray* del ARNm humano obtenido, el cual proporciona una amplia cobertura de todos los genes conocidos, incluidas más de 337000 transcripciones para definir el nivel de expresión de más de 20800 genes humanos. Así pues, con esta técnica no invasiva hemos podido obtener una información muy completa del transcriptoma intestinal de los niños.

Debido al alto coste de estos análisis, se seleccionó un subgrupo de niños de la cohorte, en total 61 sujetos, 23 con RGP y 38 con crecimiento normal. Se seleccionaron sólo niños de 3 meses, nacidos a término, alimentados con lactancia materna exclusiva y sin diferencias en el sexo, para evitar el efecto de estas covariables. Se trata del estudio de exfolioma intestinal en niños con mayor tamaño muestral realizado hasta la fecha, ya que el resto de los trabajos presentan un tamaño muestral entre 10-20 sujetos (136,143,148,154), exceptuando el trabajo de Parra-Llorca en prematuros con diferentes tipos de lactancia que contó con 47 niños (149).

Para realizar el análisis estadístico se utilizó un umbral restrictivo de p-valor  $\leq 0,05$  y *fold-change*  $\geq |1,5|$ . Aunque idealmente se recomienda realizar el filtrado por FDR (*False Discovery Rate*) en estudios con un gran número de comparaciones, como son los experimentos de *microarray* (228), hoy en día se acepta ampliamente también el

filtrado utilizando p-valor (significación estadística) y *fold-change* (relevancia biológica), como podemos ver en otras publicaciones similares recientes (148,149,229).

#### 4.2. Expresión génica intestinal a los 3 meses en niños con rápida ganancia ponderal

El presente estudio es el primero en demostrar que existen diferencias en la expresión génica intestinal de los niños con RGP respecto a aquellos niños con un crecimiento normal. Se encontraron 15 genes diferencialmente expresados en los niños con RGP respecto a los controles, 14 de ellos regulados negativamente, la mayoría de ellos genes que codifican proteínas ribosomales (Figura 24) o genes relacionados con la fosforilación oxidativa (Figura 25), y sólo 1 gen regulado positivamente, relacionado con la respuesta de choque térmico (*heat-shock response*) (Tabla 26).

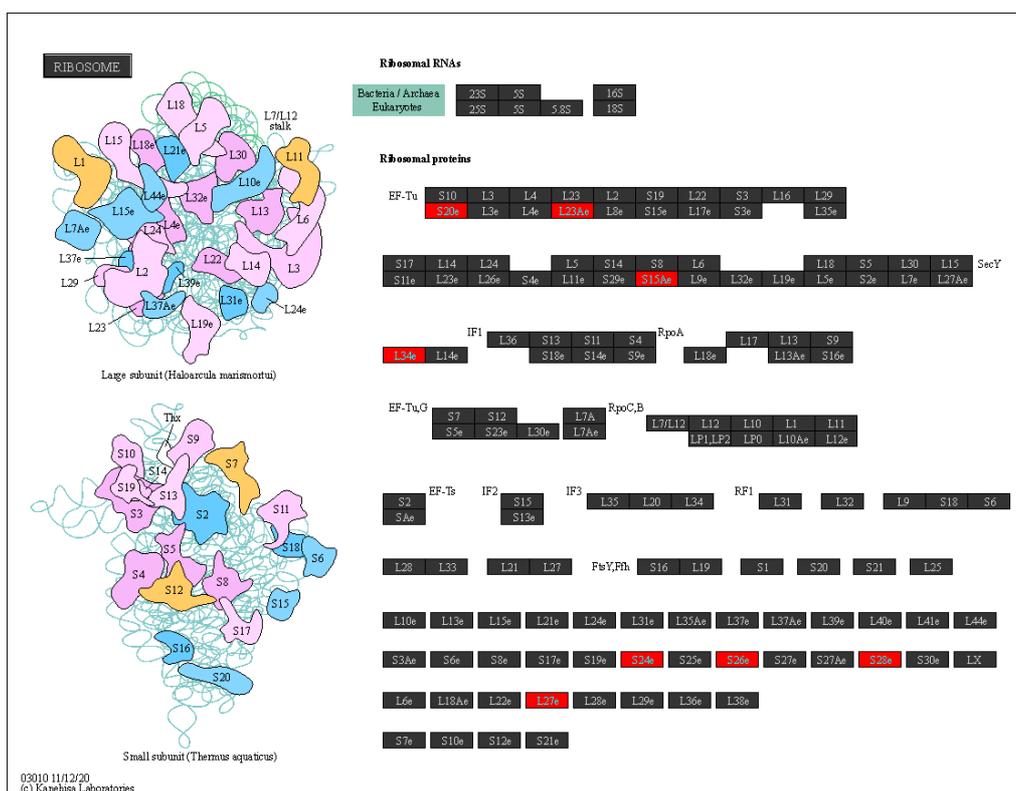


Figura 24. Vía KEGG Ribosomas. En rojo aparecen los genes diferencialmente expresados, regulados negativamente.

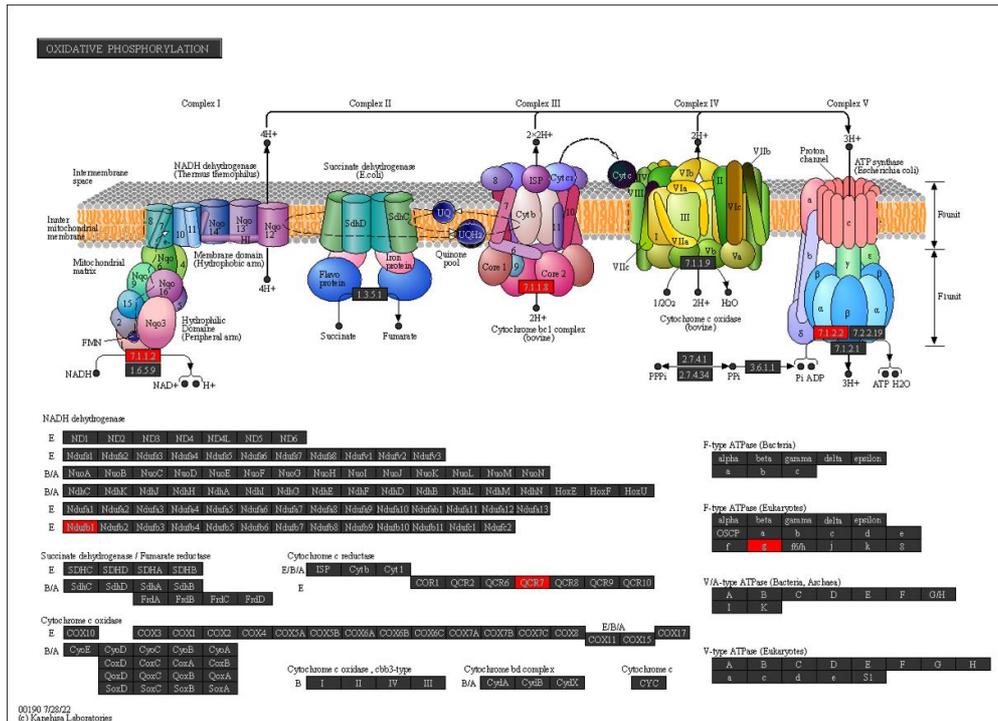


Figura 25. Vía KEGG Fosforilación oxidativa. En rojo aparecen los genes diferencialmente expresados, regulados negativamente (*NDUFB1*, *QCR7* o *UQCRB* y *F-type ATPase g* o *ATP5L*).

La RGP se postula como una respuesta patológica postnatal a una situación de desnutrición intraútero, consistente en una ganancia excesiva de peso rápida tras el nacimiento. Se trata de un mecanismo de conservación de energía y, por tanto, es de esperar que se vea afectada la expresión de aquellos genes que suponen un mayor consumo energético, como son los genes relacionados con la fosforilación oxidativa y los genes ribosomales (184). Un estudio reciente llevado a cabo en vacas observó que aquellas clasificadas con un perfil energético eficiente presentaron regulados negativamente genes mitocondriales relacionados con la fosforilación oxidativa y genes ribosomales, lo que explicaría su capacidad de ahorro energético (184). Este perfil descrito en modelo animal podría ser similar al “fenotipo ahorrativo” propuesto en los niños con RGP.

La fosforilación oxidativa es un proceso celular que aprovecha la reducción de oxígeno para generar enlaces de fosfato de alta energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP). Es una serie de reacciones de oxidación-reducción que implican la transferencia de electrones de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) y flavín adenín dinucleótido (FADH<sub>2</sub>) al oxígeno a través de varios complejos enzimáticos que

conforman la cadena de transporte de electrones (ETC): Complejo I, II, III y IV. El complejo V (ATP-sintasa) es funcionalmente diferente, ya que facilita la generación de ATP en lugar de la transferencia de electrones. Estos complejos proteicos serán sintetizados a partir de ARN mitocondrial (230).

En el grupo RGP encontramos 3 genes regulados negativamente codificadores de proteínas esenciales en la cadena respiratoria mitocondrial (*NDUFB1*, *UQCRB* y *ATP5L*), además de un gen que regula la traducción del ARNm mitocondrial (*SLIRP*). Una disminución de la expresión de estos genes mitocondriales va a traducirse en una inhibición de la vía de la fosforilación oxidativa, que conlleva una disminución de la producción de energía y de la pérdida de calor (184). Tiene sentido encontrar regulados negativamente estos genes, ya que las demandas de energía se encontrarán disminuidas.

Por otro lado, la disminución de la fosforilación oxidativa implica un descenso de la oxidación de los ácidos grasos, que se va a traducir en un mayor almacenamiento de éstos en la célula, produciéndose un mayor acúmulo de grasa(231). De hecho, los niños con RGP de la cohorte NELA presentaron mayor porcentaje de masa grasa a los 3 meses (Figura 11).

La disminución de la capacidad oxidativa de la mitocondria y particularmente de los ácidos grasos puede facilitar el acúmulo de acil-Coenzima-A (acil-CoA) y diacilglicerol, que a su vez puede activar serina/treonina quinasas que al fosforilar al receptor o al sustrato de receptor de insulina interferirán con esta señal, dando lugar a resistencia a la insulina(232). Esto podría explicar la relación de RGP en la infancia temprana y el desarrollo de síndrome metabólico y diabetes tipo 2 en el futuro.

*NDUFB1* (*NADH:ubiquinone oxidoreductase subunit B1*), es un gen codificador de proteína, que participa en el ensamblaje del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. En un estudio realizado en cerdos, los CIR con *catch-up* posterior presentaron regulado negativamente este gen en tejido hepático (233)Por otro lado, en un estudio en ratas se vio que este gen regulado positivamente en tejido muscular esquelético protegía frente al desarrollo de obesidad y resistencia a la insulina (234). Sin embargo, en un estudio llevado a cabo en cerdos, los cerdos CIR con *catch-up* posterior presentaron este gen regulado positivamente en el tejido intestinal respecto a los que no hicieron *catch-up* (138).

*UQCRB* (*Ubiquinol-Cytochrome C Reductase Binding Protein*), es un gen codificante de proteínas, que codifica una subunidad del complejo ubiquinol-citocromo

## Discusión

C oxidorreductasa (Complejo III). Este gen se ha encontrado también regulado negativamente en tejido hepático de cerdos con *catch-up* (233).

*ATP5L* (*ATP synthase, H<sup>+</sup> transporting, mitochondrial F<sub>0</sub> complex, subunit g*) es un gen codificante de una subunidad del complejo V o ATP-sintasa. Este gen se ha encontrado regulado negativamente en tejido hepático de cerdos con CIR y síndrome metabólico posterior (235).

*SLIRP* (*SRA Stem-Loop Interacting RNA Binding Protein*), es un gen codificador de proteínas que participa en la traducción de ARNm mitocondrial (ARNm-mt). *SLIRP* facilita la presentación o asociación de los ARNm al ribosoma mitocondrial, regulando la velocidad de traducción (236). Por tanto, tiene un papel esencial en la regulación de la síntesis de proteínas mitocondriales, encargándose del mantenimiento de los transcritos ARNm mitocondriales que codifican las subunidades proteicas de la fosforilación oxidativa.

Hasta el momento, solo encontramos un estudio de expresión génica intestinal y RGP, realizado en un modelo animal. Este estudio, llevado a cabo por Cui *et al.*, mostró que los cerdos CIR presentaban regulados negativamente los genes mitocondriales relacionados con la cadena de transporte de electrones respecto a los cerdos con peso normal al nacimiento; sin embargo, al comparar los cerdos CIR con *catch-up* postnatal y los cerdos CIR sin *catch-up*, obtuvo que los primeros presentaban regulados positivamente estos genes mitocondriales, mostrando así una recuperación de esta vía, lo que lleva a sus autores a defender el *catch-up* precoz en esta especie(138). Sin embargo, no parece suceder lo mismo en la especie humana si atendemos a nuestros resultados. En nuestro caso, parece que en los niños con RGP no se produce esta recuperación tan rápida de los genes relacionados con la vía de la fosforilación oxidativa y todavía se encuentran regulados negativamente, como consecuencia de haber sufrido una situación de desnutrición intraútero, lo que conllevará una programación patológica con predisposición a enfermedades como la obesidad o el síndrome metabólico en el futuro.

Encontramos varios genes de proteínas ribosómicas regulados negativamente en el grupo RGP respecto a los controles. El ribosoma es un orgánulo encargado de la síntesis de proteínas, con una estructura compuesta por dos subunidades, la subunidad pequeña 40S y la subunidad grande 60S, que consta de cuatro especies de ARN ribosomal (ARNr) y 79 proteínas ribosomales (237,238). Los niños con RGP de la cohorte NELA presentaron regulados negativamente 3 genes de proteínas ribosomales de la subunidad

grande 60S (*RPL34, RPL23A, RPL27*) y 5 de la subunidad pequeña 40S (*RPS26, RPS20, RPS28, RPS15A, RPS24*). Además, también presentaron regulado negativamente el gen *SNORD102*, un ARN no codificante que participa en la regulación del ARNr.

Los procesos de biogénesis de ribosomas y síntesis de proteínas implican un gran consumo energético. La síntesis de proteínas es un proceso que exige mucha energía, particularmente en el enlace peptídico, donde un mol de un enlace polipeptídico durante la síntesis de proteínas requiere alrededor de 4 ATP (adenosín trifosfato) (184). La biogénesis de los ribosomas consume más del 60% de la energía celular (ATP) y, por lo tanto, está estrechamente relacionada con el estado energético de una célula, lo que hace que sea muy sensible a la privación de nutrientes(237), como puede ser una situación de desnutrición intraútero.

Es esperable entonces que exista una corregulación de los genes ribosomales con la vía de la fosforilación oxidativa, ya que la síntesis de proteínas llevada a cabo por estos genes es un proceso que requiere un alto consumo energético (184). Una disminución de los genes ribosomales conllevará una síntesis y recambio de proteínas menor, suponiendo un ahorro energético.

Otro de los genes que encontramos regulados negativamente en los niños con RGP es el gen *MYL12A* (*Myosin Light Chain 12A*). Se trata de un gen codificador de una cadena reguladora de la miosina no sarcomérica, proteína que se activa por fosforilación y regula la contracción de las células del músculo liso y no musculares. Se encuentra en numerosos órganos, incluido el tracto gastrointestinal, donde tiene un papel importante en las uniones estrechas del epitelio intestinal, regulando la absorción de nutrientes y protegiendo frente a la entrada de patógenos a este nivel (55,239). Esto se va a traducir en una alteración de la barrera intestinal en los niños con RGP, lo que va a suponer una alteración de la absorción de nutrientes y de protección frente a patógenos externos. Estudios en cerdos con CIR han demostrado una alteración a nivel intestinal de genes relacionados con la absorción de nutrientes y de la inmunidad (61,137,140). Además, la contracción de las células de músculo liso supone un gasto energético importante, por lo que en una situación de “fenotipo ahorrrativo” esperaríamos encontrar este gen regulado a la baja, al igual que encontramos regulados negativamente los genes de fosforilación oxidativa y los genes de proteínas ribosomales. Esta proteína también puede estar involucrada en la reparación del daño del ADN al secuestrar el factor de transcripción antagonista de la apoptosis (AATF)/Che-1, que funciona como un represor de la apoptosis

## Discusión

impulsada por p53; por lo que encontrar el gen *MYL12A* regulado negativamente, indicaría una disminución de su función como antagonista de la apoptosis, favoreciendo el daño celular.

Sólo encontramos un gen significativo regulado positivamente en el grupo RGP, el *DNAJB1* (*DnaJ Heat Shock Protein Family -Hsp40- Member B1*). Este gen codifica un miembro de la familia de proteínas DnaJ o Hsp40 (proteína de choque térmico de 40 kD), que es una chaperona molecular que estimula la actividad ATPasa de las proteínas de choque térmico Hsp70. Las proteínas de choque térmico inducibles (HSP) constituyen otro sistema de defensa importante a nivel de las células endoteliales intestinales. La expresión de HSP está inducida como respuesta al estrés mecánico o químico, como situaciones de estrés oxidativo e inflamatorio (240,241). Esto apoyaría la teoría de Young *et al.* que defiende que la RGP es secundaria a una exposición elevada a citoquinas proinflamatorias y estrés oxidativo (2). Una situación de desnutrición intraútero, como la que se presupone en los niños con RGP del presente estudio, es también uno de los estímulos para una mayor expresión de HSP. De hecho, un estudio realizado en cerdos con CIR encontró una sobreexpresión de Hsp70 en tejido intestinal, lo que subraya la situación de estrés que supone el crecimiento intrauterino retardado(241). Esto se asoció con una alteración de la señalización de NF- $\kappa$ B y una regulación positiva de la expresión de FoxO3a, con efectos perjudiciales sobre el desarrollo de la función inmune en cerdos con CIR(242). Otro estudio realizado en cerdos CIR, también encontró que a nivel intestinal se encontraba regulado al alza el gen HSF4, relacionado con una proteína de choque térmico, como respuesta al estrés (61). Además, situaciones en las que se encuentra disminuida la producción de ATP aumentan la expresión de Hsp70 (241), por lo que tendría sentido encontrar este gen regulado positivamente si los genes de la fosforilación oxidativa se encuentran regulados negativamente.

Si atendemos al análisis de vías KEGG (Tabla 27), vemos que las vías principales en relación con la RGP, aquellas con mayor número de genes diferencialmente expresados involucrados, son las vías de los ribosomas (Figura 24) y la de la fosforilación oxidativa (Figura 25), como cabía esperar. Como hemos comentado anteriormente, el “perfil ahorrativo” que presentan los niños con RGP de la cohorte NELA se va a caracterizar por una disminución de la expresión de los genes relacionados con las vías de la fosforilación oxidativa y la síntesis de proteínas ribosomales, con el fin de conseguir disminuir el consumo energético.

Otra de las vías que aparece relacionada con la RGP es la de la Enfermedad del hígado graso no alcohólico (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD). Los genes que se encontraron afectados en esta vía fueron aquellos implicados en la fosforilación oxidativa. Este hallazgo es importante, ya que apoya el hecho de que la programación metabólica patológica que sufren los niños con RGP favorece el desarrollo en un futuro de hígado graso, manifestación hepática del síndrome metabólico. Varios estudios han demostrado la relación entre la RGP y el desarrollo de hígado graso en la infancia(243,244) y en la etapa adulta (245,246). El desarrollo de enfermedad de hígado graso se asocia con la adiposidad visceral(243), los niños con RGP de la cohorte NELA presentaron a los 3 meses mayor porcentaje de masa grasa y mayor perímetro abdominal (Figura 11, Tabla 13), parámetro que se relaciona con la adiposidad visceral.

Curiosamente, estos mismos genes de la fosforilación oxidativa están implicados en las rutas de ciertas enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington. Aunque la implicación del daño oxidativo se relaciona con estas patologías, se necesitarían afectación de genes directamente implicados en estas enfermedades neurodegenerativas para considerar estas rutas relevantes.

Otras vías que encontramos afectadas en la RGP, pero que no alcanzan la significación estadística ( $p$ -valor $<0.05$ ), son vías relacionadas con la inmunidad innata (migración transendotelial de leucocitos y gripe A); con la barrera intestinal, participando en funciones como la absorción de nutrientes y protección frente al paso de moléculas inflamatorias (unión estrecha); con la contracción del músculo liso (contracción del músculo cardíaco); con procesos celulares profundos (procesamiento de proteínas en el retículo endoplásmico, adhesión focal y regulación del citoesqueleto de actina); y con el metabolismo (vías metabólicas). En estudios realizados en cerdos que habían sufrido crecimiento intrauterino retardado se encontraron afectados genes relacionados con la absorción de nutrientes y con la inmunidad innata (137,139–141), que apoyaría que encontremos afectadas vías relacionadas con la barrera intestinal y la inmunidad innata en los niños del grupo RGP. También encontramos afectada la vía relacionada con la contracción de músculo cardíaco; la contracción de músculo liso es un proceso que consume energía (ATP) (247), por lo que es de esperar que aparezca reprimida en niños con un perfil de ahorro energético. Por otro lado, aparecen implicadas vías relacionadas con procesos celulares profundos, probablemente debido a que son procesos dependientes de la síntesis proteica, que se encuentra disminuida por el gasto energético que conlleva;

## Discusión

la alteración de este tipo de procesos va a afectar a funciones tan relevantes como la motilidad celular, la proliferación celular, la diferenciación celular, la regulación de la expresión genética y la supervivencia celular (248,249), en una etapa tan vulnerable a los cambios como son los primeros meses de vida. Por último, en un estudio llevado a cabo en niños en el que se analizó el microtranscriptoma intestinal, los micro-ARN que se encontraron asociados con el crecimiento infantil en el primer año de vida mostraron un enriquecimiento para 4 vías KEGG, todas ellas relacionadas con el metabolismo(46); en los niños con RGP de la cohorte NELA también encontramos afectadas las vías metabólicas, aunque estas vías adquieren menor relevancia en nuestro caso. También se encontró afectación de las vías metabólicas en estudios en los que se analizó la expresión génica intestinal en cerdos CIR (141,235).

Al llevar a cabo el análisis *GO-Enrichment* (Figura 22), encontramos que los principales procesos biológicos en la RGP, con mayor número de genes diferencialmente expresados implicados y significación estadística, fueron las rutas de localización y procesos metabólicos. La localización engloba cualquier proceso en el que una célula, una sustancia o una entidad celular, como un complejo proteico u orgánulo, se transporta, se une o se mantiene de otro modo en un lugar específico. Dentro de la ruta de la localización destaca la localización de macromoléculas, en concreto de las proteínas; este hallazgo se explicaría por la disminución de síntesis proteica que se produce a nivel de los ribosomas como mecanismo de ahorro energético. Estudios llevados a cabo en cerdos que han sufrido CIR, también encontraron afectación de la ruta de la localización (141,235). Si suponemos que los niños con RGP de la cohorte NELA han estado sometidos a una desnutrición y un crecimiento restringido intraútero, los resultados obtenidos concuerdan con los encontrados en modelos animales.

Dentro de los procesos metabólicos, encontramos que los procesos más significativos fueron aquellos implicados en el metabolismo energético, es decir procesos catabólicos y de biosíntesis, así como el proceso de oxidación-reducción. Como cabría esperar, los niños con RGP, caracterizados por un mecanismo de conservación de energía, van a mostrar afectación de estas rutas. Uno de los estudios comentado anteriormente, realizados en cerdos con CIR, también encontró afectación del proceso de metabolismo energético, además de otras rutas metabólicas como el metabolismo amino y de la glucosa (235). Otro de los estudios, llevado a cabo en cerdos con CIR, también encontró

afectación en los procesos metabólicos, cobrando mayor relevancia el metabolismo lipídico (141).

Otras rutas biológicas relevantes, con representación génica significativa, aunque sin alcanzar significación estadística, fueron los procesos celulares y la regulación biológica. Dentro de los procesos celulares, destacan los procesos metabólicos celulares, el plegamiento de proteínas y la biogénesis del complejo ribonucleoproteico; estos hallazgos refuerzan la importancia que van a tener los procesos metabólicos y la síntesis de proteínas relacionada con los ribosomas. Por otro lado, en la regulación de procesos biológicos destaca la ruta de regulación de procesos metabólicos, volviendo a resaltar la implicación de los procesos metabólicos en la RGP. En estudios realizados en cerdos CIR también se encontró afectación a nivel de los procesos celulares y de la regulación de los procesos biológicos (141,235).

En resumen, encontramos sobre todo rutas biológicas relacionadas con el metabolismo, en especial con el metabolismo energético, y procesos celulares profundos, relacionados principalmente con la síntesis y procesamiento de proteínas. Alteraciones a nivel de estas rutas en los primeros meses de vida, etapa en la que ocurre la maduración estructural y funcional del intestino, pueden conllevar efectos negativos que perduren en etapas futuras.

Quisimos también comprobar si la expresión génica intestinal diferente a los 3 meses se relacionaba con presentar RGP de 0 a 18 meses. Para ello reclasificamos a los sujetos del subgrupo de análisis de transcriptoma intestinal teniendo en cuenta si presentaban un incremento de *z-score* de peso mayor de +0,67 de 0 a 18 meses, quedando 29 niños clasificados con RGP y 25 niños como controles. De los 29 niños clasificados como RGP a los 18 meses, 17 de ellos también habían sido categorizados como RGP a los 3 meses, es decir, una coincidencia del 58,6%.

Entre los genes diferencialmente expresados (Tabla 28), encontramos de nuevo varios genes codificadores de proteínas ribosomales regulados negativamente (12 genes), apareciendo los mismos genes *RPL27* y *RPS24* que encontramos en RGP de 0 a 3 meses. Además, se encontró también regulado negativamente el gen relacionado con la fosforilación oxidativa *UQCRB*, que ya aparecía en RGP 0-3 meses. Por tanto, como cabría esperar, volvemos a encontrar regulados negativamente genes relacionados con la fosforilación oxidativa y las proteínas ribosomales, mostrando así ese mecanismo de

## Discusión

ahorro energético que presentan los pacientes con RGP, cobrando esta vez mayor relevancia los genes ribosomales.

No obstante, encontramos dos nuevos genes que no aparecían en la clasificación RGP 0-3 meses. Aparece regulado negativamente el gen *STARD10* (*StAR Related Lipid Transfer Domain Containing Protein 10*), se trata de una gen codificante de proteína que regula la transferencia de fosfolípidos entre membranas intracelulares, en concreto del transporte de fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina, que regulado negativamente en las células beta se ha asociado con desarrollo de diabetes tipo 2 tanto en animales como en humanos(250)Por otro lado, hallamos regulado positivamente un solo gen, *CNIH4* (*Cornichon Family AMPA Receptor Auxiliary Protein 4*), gen que codifica la proteína que permite la actividad de unión al receptor de quimiocina CCR5 y participa en el transporte mediado por vesículas del retículo endoplásmico al Golgi, que en la bibliografía se ha relacionado con el déficit del complejo mitocondrial II (251).

Si atendemos al análisis KEGG (Tabla 29), vemos que la vía de los ribosomas se erige como la principal vía, con mayor número de genes implicados, como ya veíamos en la RGP 0-3 meses. También aparecen de nuevo la vía de la fosforilación oxidativa, la vía de contracción del músculo cardíaco, las vías relacionadas con patologías neurológicas y las vías metabólicas, pero sin alcanzar esta vez la significación estadística (*enrichment* p-valor<0.05). Por otro lado, al observar los resultados del análisis *GO-Enrichment* (Figura 23), vemos que las rutas con mayor relevancia biológica continúan siendo la localización y los procesos metabólicos, seguidas de los procesos celulares y la regulación biológica.

Así pues, parece que los genes diferencialmente expresados y las vías afectadas presentes a los 3 meses se relacionan también con RGP de 0 a 18 meses, cobrando mayor relevancia los genes y las rutas relacionadas con los ribosomas, lo que sugiere cambios en estructuras profundas relacionados con el desarrollo celular en los niños con RGP que podrían afectar a su vida más allá de la infancia, contribuyendo a la programación de obesidad en estos niños.

La técnica de análisis del exfolioma intestinal optimizada por nuestro grupo de trabajo ha demostrado ser útil en el estudio de la expresión génica en la RGP en niños, hecho que refuerza el interés de nuestros hallazgos en población pediátrica debido a que su medición se realiza mediante un procedimiento no invasivo. Los niños con RGP presentan una expresión génica intestinal característica, que nos permite diferenciarlos de aquellos niños con un crecimiento normal, así como conocer más a fondo la fisiopatología

de este proceso. Estos genes diferencialmente expresados podrían servir en un futuro como biomarcadores precoces de RGP y obesidad infantil.

Como limitaciones del presente estudio podemos citar el tamaño muestral de niños con RGP, que podría ser ampliado en futuros trabajos. Aunque la muestra seleccionada para el análisis de transcriptoma intestinal fue pequeña, es importante mencionar que es el estudio de exfolioma intestinal en niños con mayor tamaño muestral realizado hasta la fecha (136,143,148,154). Además, la consistencia entre los genes diferencialmente expresados a los 3 meses entre los niños con RGP 0-3 meses respecto a 0-18 meses sugiere la conveniencia de su validación por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el futuro, aunque la técnica de *microarray* es una prueba robusta en la que los análisis de validación por PCR suelen ser positivos (252).

Entre las fortalezas de este trabajo debemos citar en primer lugar que es el primer estudio en el que se analiza el transcriptoma intestinal en niños con RGP, mostrando una expresión génica intestinal característica. Además, cabe resaltar que el transcriptoma intestinal se ha obtenido mediante una técnica no invasiva, idónea en un estudio con población pediátrica. Por otro lado, destaca un análisis exhaustivo de un gran número de variables prenatales y postnatales que pueden influir en la RGP y la creación de un modelo predictivo a partir de estas, aunque es necesario continuar investigando otros factores predictores. Por tanto, este estudio arroja nueva información acerca de los determinantes de la RGP en la infancia temprana y su influencia en la expresión génica intestinal, e invita a continuar investigando en esta línea en cohortes de mayor tamaño.



## **VI. CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

1. La prevalencia de rápida ganancia ponderal (RGP) de 0 a 3 meses en la cohorte NELA de la Región de Murcia fue del 18,7% utilizando las tablas de peso de la OMS. Esta prevalencia varía según las tablas empleadas, siendo los valores mayores al utilizar las tablas de crecimiento españolas en comparación con las tablas internacionales de la OMS, aunque estas últimas son de elección en la mayoría de los estudios.
2. Durante el embarazo, las madres de los niños con RGP presentaron menor IMC pregestacional, menor nivel educativo y mayor consumo de tabaco y alcohol ocasional. El consumo de dietas con más calorías, grasas totales y azúcares y menor adherencia alta a la dieta mediterránea durante el embarazo fue mayor en las madres de los niños con RGP, aunque estas variables no se asociaron con la RGP infantil en los modelos de regresión.  
Tanto a nivel fetal como al nacimiento, los niños con RGP presentaron menores valores de peso, así como de talla y perímetro cefálico ajustado por sexo y edad, además de menor edad gestacional, pero sin diferencias en el sexo. Una cuarta parte de estos niños fueron clasificados como PEG, factor que aumentó hasta 5 veces el riesgo de presentar RGP. En cambio, a los 3 meses los niños con RGP presentaron mayores valores de *z-score* de peso, relación peso/talla e IMC, así como mayor perímetro abdominal y porcentaje de masa grasa.
3. La RGP de 0 a 3 meses se asoció con la educación secundaria incompleta o inferior materna, el consumo de alcohol ocasional en tercer trimestre, el tabaco durante el embarazo, bajo IMC pregestacional y bajo *z-score* de peso al nacimiento. No obstante, la duración de la lactancia materna no se asoció con la RGP en estos primeros meses debido a la falta de diferencias en su duración entre grupos en un periodo tan corto como los 3 meses de vida. Se necesitaría ahondar en la búsqueda de más marcadores predictores de la RGP en los niños.
4. El hecho de que los niños presenten RGP de 0 a 3 meses aumenta hasta 11 veces el riesgo de presentar sobrepeso/obesidad a los 18 meses. Otros factores que se asociaron con mayor riesgo de sobrepeso/obesidad a esta edad fueron un mayor *z-*

## Conclusiones

*score* de peso al nacimiento y el tabaquismo durante el embarazo, mientras que mayor duración de la lactancia materna tuvo un efecto protector.

5. La función pulmonar a los 3 meses en los niños con RGP clasificados según *z-score* relación peso/talla se caracterizó por menores valores de FEF<sub>25-75</sub> y FEV<sub>05</sub>/FVC, patrón pulmonar que se ha relacionado con el asma en el futuro. Estas diferencias no se obtuvieron al emplear la definición estándar con *z-score* peso, debido probablemente al tamaño muestral, por lo que son necesarios más estudios.
6. Los niños con RGP presentaron ligeras diferencias en el ritmo de temperatura a los 3 meses con respecto a los controles, en concreto durante las horas nocturnas y las primeras horas de la mañana. El menor valor del ritmo de actividad durante 24h (P1) y el mayor número de horas de sueño durante el día nos indicaría un ritmo de temperatura y actividad un poco más inmaduro en estos niños.
7. La expresión génica intestinal fue diferente en los niños con RGP de 0 a 3 meses respecto a los niños del grupo control, dado que presentaron una menor expresión de genes relacionados con las proteínas ribosomales y genes mitocondriales que participan en la fosforilación oxidativa, mostrando un patrón molecular de ahorro energético. Los procesos biológicos más afectados fueron la localización de macromoléculas, sobre todo de tipo proteínas, así como rutas metabólicas implicadas en el metabolismo energético. Estos genes diferencialmente expresados también se relacionaron con presentar RGP de 0 a 18 meses, obteniendo mayor relevancia los genes y las rutas relacionadas con los ribosomas en este caso.

## CONSIDERACIONES GENERALES

Las diferencias encontradas en la expresión génica intestinal en niños con rápida ganancia de peso apoyarían la teoría fisiopatológica de que la RGP es una respuesta postnatal patológica a una situación de desnutrición intraútero y a su consecuente crecimiento intrauterino retardado, a pesar de no tener el diagnóstico ecográfico, lo que reforzaría la situación actual de infradiagnóstico del CIR. Estos genes diferencialmente expresados identificados podrían servir en un futuro como biomarcadores para la

detección precoz de niños con RGP y conseguir así prevenir el desarrollo de obesidad y otras enfermedades relacionadas. Debería extenderse el uso de análisis del exfolioma intestinal más allá de un estudio piloto y emplearlo para conocer mejor los causantes del RGP en grandes cohortes.

A nivel prenatal, se debería aconsejar a las mujeres gestantes sobre medidas higiénico-dietéticas y realizar un seguimiento estrecho de éstas para conseguir un IMC de partida óptimo, así como una ganancia de peso apropiada durante el embarazo, asegurando de esta forma un crecimiento fetal intraútero y un peso al nacimiento adecuados. Además, se debería recomendar encarecidamente la abstención total del consumo de tabaco y alcohol durante toda la gestación.



## **VII. REFERENCIAS**



## REFERENCIAS

1. Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: Systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr.* 2006 Aug;95(8):904-8.
2. Young BE, Johnson SL, Krebs NF. Biological determinants linking infant weight gain and child obesity: Current knowledge and future directions. *Adv Nutr.* 2012 Sep 1;3(5):675-86.
3. Leunissen RWJ, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and Tempo of First-Year Rapid Growth in Relation to Cardiovascular and Metabolic Risk Profile in Early Adulthood. *JAMA.* 2009;301(21):2234–42.
4. Fewtrell M, Michaelsen KF, van der Beek E, van Elburg R. *Growth in Early Life: Frowth Trayjectory and Assessment, Influencing, Factors and Impact of Early Nutrition.* Australia: John Wiley & Sons; 2016. 1–226 p.
5. Holzhauser S, Hokken Koelega ACS, Ridder M de, Hofman A, Moll HA, Steegers EAP, et al. Effect of birth weight and postnatal weight gain on body composition in early infancy. The Generation R Study. *Early Hum Dev.* 2009 May;85(5):285–90.
6. Li YF, Lin SJ, Chiang TL. Timing of rapid weight gain and its effect on subsequent overweight or obesity in childhood: Findings from a longitudinal birth cohort study. *BMC Pediatr.* 2020 Jun 12;20(1).
7. Goodell LS, Wakefield DB, Ferris AM. Rapid weight gain during the first year of life predicts obesity in 2-3 year olds from a low-income, minority population. *J Community Health.* 2009 Oct;34(5):370–5.
8. Min J, Li J, Li Z, Wang Y. Impacts of infancy rapid weight gain on 5-year childhood overweight development vary by age and sex in China. *Pediatr Obes.* 2012 Oct;7(5):365–73.
9. Odegaard AO, Choh AC, Nahhas RW, Towne B, Czerwinski SA, Demerath EW. Systematic Examination of Infant Size and Growth Metrics as Risk Factors for Overweight in Young Adulthood. *PLoS One.* 2013 Jun 20;8(6).
10. Lindholm A, Bergman S, Alm B, Bremander A, Dahlgren J, Roswall J, et al. Nutrition- and feeding practice-related risk factors for rapid weight gain during the first year of life: a population-based birth cohort study. *BMC Pediatr.* 2020 Dec 1;20(1).
11. Larqué E, Labayen I, Flodmark CE, Lissau I, Czernin S, Moreno LA, et al. From conception to infancy — early risk factors for childhood obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2019 Aug; 15(8): 456-478.
12. Prader A, Tanner JM, von Harnack GA. Catch-up growth following illness or starvation: An example of developmental canalization in man. *J Pediatr.* 1963 May 1;62(5):646–59.

## Referencias

13. Monteiro POA, Victora CG, Barros FC, Monteiro LMA. Birth size, early childhood growth, and adolescent obesity in a Brazilian birth cohort. *Int J Obes.* 2003 Oct;27(10):1274–82.
14. Zheng M, Lamb KE, Grimes C, Laws R, Bolton K, Ong KK, et al. Rapid weight gain during infancy and subsequent adiposity: a systematic review and meta-analysis of evidence. *Obes Rev.* 2018; 19(3):321–32.
15. Matthews EK, Wei J, Cunningham SA. Relationship between prenatal growth, postnatal growth and childhood obesity: A review. *Eur J Clin Nutr.* 2017; 71(8): 919–30.
16. Flores-Barrantes P, Iguacel I, Iglesia-Altaba I, Moreno LA, Rodríguez G. Rapid weight gain, infant feeding practices, and subsequent body mass index trajectories: The calina study. *Nutrients.* 2020 Oct 1;12(10):1–14.
17. Zheng M, Hesketh KD, Vuillermin P, Dodd J, Wen LM, Baur LA, et al. Determinants of rapid infant weight gain: A pooled analysis of seven cohorts. *Pediatr Obes.* 2022 Oct 1;17(10).
18. Ong KKL, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB, the Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ.* 2000;320:967–71.
19. Mai XM, Gäddlin PO, Nilsson L, Leijon I. Early rapid weight gain and current overweight in relation to asthma in adolescents born with very low birth weight. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2005 Aug;16(5):380–5.
20. Stettler N, Kumanyika SK, Katz SH, Zemel BS, Stallings VA. Rapid weight gain during infancy and obesity in young adulthood in a cohort of African Americans. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1374–82.
21. Chomtho S, Wells JC, Williams JE, Davies PS, Lucas A, Fewtrell MS. Infant growth and later body composition: evidence from the 4-component model. *Am J Clin Nutr.* 2008 Jun;87(6):1776–84.
22. Heerman WJ, Bian A, Shintani A, Barkin SL. Interaction between maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain shapes infant growth. *Acad Pediatr.* 2014;14(5):463–70.
23. Küpers LK, L'Abée C, Bocca G, Stolk RP, Sauer PJJ, Corpeleijn E. Determinants of weight gain during the first two years of life-the GECKO drenthe birth cohort. *PLoS One.* 2015 Jul 20;10(7): e0133326.
24. Gómez-López L, Van Hulst A, Barnett TA, Roy-Gagnon MH, Tremblay A, O'Loughlin J, et al. Does parental body mass index status modify the associations among birth weight, early growth and childhood adiposity? *Paediatr Child Health.* 2013 Feb;18(2):e2–9.

25. Akaboshi I, Haraguchi Y, Mizumoto Y, Kitano A, Kan H. Taller stature after postnatal rapid weight gain in early infancy predicts overweight status at age 3. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2008 Oct;97(10):1460–4.
26. Wijlaars LPMM, Johnson L, Van Jaarsveld CHM, Wardle J. Socioeconomic status and weight gain in early infancy. *Int J Obes*. 2011 Jul;35(7):963–70.
27. Pesch MH, Pont CM, Lumeng JC, McCaffery H, Tan CC. Mother and Infant Predictors of Rapid Infant Weight Gain. *Clin Pediatr (Phila)*. 2019 Dec 1;58(14):1515–21.
28. Mihrshahi S, Battistutta D, Magarey A, Daniels LA. Determinants of rapid weight gain during infancy: Baseline results from the NOURISH randomised controlled trial. *BMC Pediatr*. 2011 Nov 7;11.
29. Montazeri P, Vrijheid M, Martinez D, Basterrechea M, Fernandez-Somoano A, Guxens M, et al. Maternal Metabolic Health Parameters During Pregnancy in Relation to Early Childhood BMI Trajectories. *Obesity*. 2018 Mar 1;26(3):588–96.
30. Eckhardt CL, Eng H, Dills JL, Wisner KL. The prevalence of rapid weight gain in infancy differs by the growth reference and age interval used for evaluation. *Ann Hum Biol*. 2016 Jan 2;43(1):85–90.
31. Shin YL. The Timing of Rapid Infant Weight Gain in Relation to Childhood Obesity. *Eur J Public Health*. 2020 Aug 1;30(4):703–12.
32. Gishti O, Gaillard R, Manniesing R, Abrahamse-Berkeveld M, Van Der Beek EM, Heppel DHM, et al. Fetal and infant growth patterns associated with total and abdominal fat distribution in school-age children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(7):2557–66.
33. Salgin B, Norris SA, Prentice P, Pettifor JM, Richter LM, Ong KK, et al. Even transient rapid infancy weight gain is associated with higher BMI in young adults and earlier menarche. *Int J Obes*. 2015 Jun 11;39(6):939–44.
34. Druet C, Stettler N, Sharp S, Simmons RK, Cooper C, Davey Smith G, et al. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: An individual-level meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012 Jan;26(1):19–26.
35. Gow ML, Roberts L, Henry A, Davis G, Mangos G, Pettit F, et al. Growth from birth to 6 months of infants with and without intrauterine preeclampsia exposure. *J Dev Orig Health Dis*. 2022 Apr 12;13(2):151–5.
36. Feldman-Winter L, Burnham L, Grossman X, Matlak S, Chen N, Merewood A. Weight gain in the first week of life predicts overweight at 2 years: A prospective cohort study. *Matern Child Nutr*. 2018 Jan 1;14(1).
37. Petrov ME, Whisner CM, McCormick D, Todd M, Reyna L, Reifsnider E. Sleep-wake patterns in newborns are associated with infant rapid weight gain and incident adiposity in toddlerhood. *Pediatr Obes*. 2021 Mar 1;16(3).

## Referencias

38. Gilley SP, Harrall KK, Friedman C, Glueck DH, Cohen CC, Perng W, et al. Association of Maternal BMI and Rapid Infant Weight Gain With Childhood Body Size and Composition *Pediatrics*. 2023; 151(5): e2022059244.
39. Arisaka O, Ichikawa G, Koyama S, Sairenchi T. Childhood obesity: Rapid weight gain in early childhood and subsequent cardiometabolic risk. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020; 29 (4):135–42.
40. Gantenbein KV, Kanaka-Gantenbein C. Highlighting the trajectory from intrauterine growth restriction to future obesity. *Front Endocrinol (Laussane)*. 2022; 13:1041718.
41. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35:595–601.
42. Vaag AA, Grunnet LG, Arora GP, Brøns C. The thrifty phenotype hypothesis revisited. *Diabetologia*. 2012 Aug;55(8):2085–8.
43. Barker DJP. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 1990;301:1111–1111.
44. Hales N, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001; 60:5-20.
45. Couto Alves A, De Silva NMG, Karhunen V, Sovio U, Das S, Taal HR, et al. GWAS on longitudinal growth traits reveals different genetic factors influencing infant, child, and adult BMI. *Sci Adv*. 2019 Sep 4;5(9):eaaw3095.
46. Carney MC, Zhan X, Rangnekar A, Chroneos MZ, Craig SJC, Makova KD, et al. Associations between stool micro-transcriptome, gut microbiota, and infant growth. *J Dev Orig Health Dis*. 2021 Dec 7;12(6):876–82.
47. Montvignier Monnet A, Savoy D, Préaubert L, Hoffmann P, Bétry C. In Underweight Women, Insufficient Gestational Weight Gain Is Associated with Adverse Obstetric Outcomes. *Nutrients*. 2023 Jan 1;15(1).
48. Nakanishi K, Saijo Y, Yoshioka E, Sato Y, Kato Y, Nagaya K, et al. Severity of low pre-pregnancy body mass index and perinatal outcomes: the Japan Environment and Children's Study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Dec 1;22(1).
49. Hu Z, Tylavsky FA, Han JC, Kocak M, Fowke JH, Davis RL, et al. Maternal metabolic factors during pregnancy predict early childhood growth trajectories and obesity risk: the CANDLE Study. *Int J Obes*. 2019 Oct 1;43(10):1914–22.
50. Jin WY, Lv Y, Bao Y, Tang L, Zhu ZW, Shao J, et al. Independent and combined effects of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain on offspring growth at 0-3 years of age. *Biomed Res Int*. 2016;2016.
51. Subhan FB, Colman I, McCargar L, Bell RC. Higher Pre-pregnancy BMI and Excessive Gestational Weight Gain are Risk Factors for Rapid Weight Gain in Infants. *Matern Child Health J*. 2017 Jun 1;21(6):1396–407.

52. Shafaeizadeh S, Harvey L, Abrahamse-Berkeveld M, Muhardi L, van der Beek EM. Gestational diabetes mellitus is associated with age-specific alterations in markers of adiposity in offspring: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 4;17(9):3187.
53. Kramer CK, Hamilton JK, Ye C, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, et al. Antepartum determinants of rapid early-life weight gain in term infants born to women with and without gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(3):387–94.
54. Logan KM, Emsley RJ, Jeffries S, Andrzejewska I, Hyde MJ, Gale C, et al. Development of Early Adiposity in Infants of Mothers With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2016;39(6):1045–51.
55. Parker M, Rifas-Shiman SL, Belfort MB, Taveras EM, Oken E, Mantzoros C, et al. Gestational glucose tolerance and cord blood leptin levels predict slower weight gain in early infancy. *Journal of Pediatrics*. 2011 Feb;158(2):227–33.
56. Beukers F, Cranendonk A, De Vries JIP, Wolf H, Lafeber HN, Vriesendorp HC, et al. Catch-up growth in children born growth restricted to mothers with hypertensive disorders of pregnancy. *Arch Dis Child*. 2013 Jan;98(1):30–5.
57. Zheng JS, Liu H, Ong KK, Huang T, Guan Y, Huang Y, et al. Maternal blood pressure rise during pregnancy and offspring obesity risk at 4 to 7 years old: The Jiaxing birth cohort. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(11):4315–22.
58. Yan S, Lyu J, Liu Z, Zhou S, Ji Y, Wang H. Association of gestational hypertension and preeclampsia with offspring adiposity: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 23;13:906781.
59. Ushida T, Kotani T, Nakatochi M, Kobayashi Y, Nakamura N, Imai K, et al. Intrauterine exposure to hypertensive disorders of pregnancy and postnatal growth in extremely and very preterm infants. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Jun 1;28:174–9.
60. Gow ML, Vakil P, Roberts L, Davis G, Khouri JM, Dosen A, et al. Childhood growth outcomes 2 years after hypertensive versus normotensive pregnancy: a P4 study. *Pediatr Res*. 2024 Jan 1;95(1):275–84.
61. Huang Y Der, Luo YR, Lee MC, Yeh CJ. Effect of maternal hypertensive disorders during pregnancy on offspring's early childhood body weight: A population-based cohort study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022 Sep 1;61(5):761–7.
62. Kozuki N, Lee AC, Silveira MF, Sania A, Vogel JP, Adair L, et al. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: A meta-analysis. *BMC Public Health*. 2013;13 Suppl 3(Suppl 3):S2.

## Referencias

63. Di Gravio C, Lawande A, Potdar RD, Sahariah SA, Gandhi M, Brown N, et al. The Association of Maternal Age With Fetal Growth and Newborn Measures: The Mumbai Maternal Nutrition Project (MMNP). *Reproductive Sciences*. 2019 Jul 1;26(7):918–27.
64. Regnault N, Botton J, Forhan A, Hankard R, Thiebaugeorges O, Hillier TA, et al. Determinants of early ponderal and statural growth in full-term infants in the EDEN mother-child cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2010 Sep 1;92(3):594–602.
65. Suzuki K, Kondo N, Sato M, Tanaka T, Ando D, Yamagata Z. Maternal smoking during pregnancy and childhood growth trajectory: A random effects regression analysis. *J Epidemiol*. 2012;22(2):175–8.
66. Mine T, Tanaka T, Nakasone T, Itokazu T, Yamagata Z, Nishiwaki Y. Maternal smoking during pregnancy and rapid weight gain from birth to early infancy. *J Epidemiol*. 2017;27(3):112–6.
67. Lundsberg LS, Illuzzi JL, Belanger K, Triche EW, Bracken MB. Low-to-moderate prenatal alcohol consumption and the risk of selected birth outcomes: A prospective cohort study. *Ann Epidemiol*. 2015;25(1):46-54.e3.
68. McDonald SM, Strom C, Remchak MM, Chaves A, Broskey NT, Isler C, et al. The effects of aerobic exercise on markers of maternal metabolism during pregnancy. *Birth Defects Res*. 2021 Feb 1;113(3):227–37.
69. Davenport MH, Meah VL, Ruchat SM, Davies GA, Skow RJ, Barrowman N, et al. Impact of prenatal exercise on neonatal and childhood outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018 Nov;52(21):1386-1396.
70. Harmancıoğlu B, Kabaran S. Maternal high fat diets: impacts on offspring obesity and epigenetic hypothalamic programming. *Front Genet*. 2023 May 11;14:1158089.
71. Monthé-Drèze C, Rifas-Shiman SL, Aris IM, Shivappa N, Hebert JR, Sen S, et al. Maternal diet in pregnancy is associated with differences in child body mass index trajectories from birth to adolescence. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2021 Apr 1;113(4):895–904.
72. Lecorguillé M, Teo S, Phillips CM. Maternal dietary quality and dietary inflammation associations with offspring growth, placental development, and dna methylation. *Nutrients*. 2021 Sep 8;13(9):3130.
73. Marshall NE, Abrams B, Barbour LA, Catalano P, Christian P, Friedman JE, et al. The importance of nutrition in pregnancy and lactation: lifelong consequences. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 May;226(5):607-632.
74. Mahmood L, Flores-Barrantes P, Moreno LA, Manios Y, Gonzalez-Gil EM. The influence of parental dietary behaviors and practices on children's eating habits. *Nutrients*. 2021 Mar 30;13(4):1138.

75. Kereliuk SM, Brawerman GM, Dolinsky VW. Maternal macronutrient consumption and the developmental origins of metabolic disease in the offspring. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 6;18(7).
76. Murrin C, Shrivastava A, Kelleher CC. Maternal macronutrient intake during pregnancy and 5 years postpartum and associations with child weight status aged five. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Jun;67(6):670–9.
77. Chen LW, Aris IM, Bernard JY, Tint MT, Colega M, Gluckman PD, et al. Associations of maternal macronutrient intake during pregnancy with infant BMI peak characteristics and childhood BMI. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2017 Mar 1;105(3):705–13.
78. Martin CL, Siega-Riz AM, Sotres-Alvarez D, Robinson WR, Daniels JL, Perrin EM, et al. Maternal dietary patterns during pregnancy are associated with child growth in the first 3 years of life. *Journal of Nutrition.* 2016;146(11):2281–8.
79. Fernández-Barrés S, Vrijheid M, Manzano-Salgado CB, Valvi D, Martínez D, Iñiguez C, et al. The Association of Mediterranean Diet during Pregnancy with Longitudinal Body Mass Index Trajectories and Cardiometabolic Risk in Early Childhood. *Journal of Pediatrics.* 2019 Mar 1;206:119-127.e6.
80. Van Den Berg G, Van Eijsden M, Galindo-Garre F, Vrijkotte T, Gemke R. Low maternal education is associated with increased growth velocity in the first year of life and in early childhood: The ABCD study. *Eur J Pediatr.* 2013 Nov;172(11):1451–7.
81. Wang L, Van Grieken A, Yang-Huang J, Vlasblom E, L’Hoir MP, Boere-Boonekamp MM, et al. Relationship between socioeconomic status and weight gain during infancy: The BeeBOFT study. *PLoS One.* 2018 Nov 1;13(11).
82. Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, et al. Customized birthweight standards for a Spanish population. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2008;136(1):20–4.
83. Arenas Ramírez J, Puerto Navarro B, Molina García FS, Martínez-Astorquiza T. Detección y manejo de las alteraciones del crecimiento en España. Encuesta nacional. *Prog Obstet Ginecol.* 2017;60(4):306–13.
84. Suhag A, Berghella V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2013 Jun;2(2):102–11.
85. van Wyk L, Boers KE, van Wassenaer-Leemhuis AG, van der Post JAM, Bremer HA, Delemarre FMC, et al. Postnatal Catch-Up Growth After Suspected Fetal Growth Restriction at Term. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Jun 20;10.
86. Hendrix MLE, van Kuijk SMJ, El Bahaey SE, Gerver WJM, Feron FJM, Kuin ME, et al. ‘Postnatal growth during the first five years of life in SGA and AGA neonates with reduced fetal growth.’ *Early Hum Dev.* 2020 Dec 1;151.

## Referencias

87. McLaughlin EJ, Hiscock RJ, Robinson AJ, Hui L, Tong S, Dane KM, et al. Appropriate-for-gestational-age infants who exhibit reduced antenatal growth velocity display postnatal catch-up growth. *PLoS One*. 2020; 15(9):e0238700.
88. Galán Arévalo MS, Mahillo-Fernández I, Saenz De Pipaon M, Esteban LM, Hernández Martín D, Rodríguez Delgado J, et al. Postnatal catch-up growth in term newborns with altered fetal weight patterns. The GROWIN study. *Pediatr Res*. 2023;94(3):1180–8.
89. O'Tierney-Ginn PF, Davina D, Gillingham M, Barker DJP, Morris C, Thornburg KL. Neonatal fatty acid profiles are correlated with infant growth measures at 6 months. *J Dev Orig Health Dis*. 2017 Aug 1;8(4):474–82.
90. Gil-Sánchez A, Demmelmair H, Parrilla JJ, Koletzko B, Larqué E. Mechanisms involved in the selective transfer of long chain polyunsaturated fatty acids to the fetus. *Front Genet*. 2011 Sep 6;2:57.
91. Larqué E, Pagán A, Prieto MT, Blanco JE, Gil-Sánchez A, Zornoza-Moreno M, et al. Placental fatty acid transfer: A key factor in fetal growth. *Ann Nutr Metab*. 2014 May 22;64(3–4):247–53.
92. Gázquez A, Prieto-Sánchez MT, Blanco-Carnero JE, Ruíz-Palacios M, Nieto A, van Harskamp D, et al. Altered materno-fetal transfer of <sup>13</sup>C-polyunsaturated fatty acids in obese pregnant women. *Clinical Nutrition*. 2020 Apr 1;39(4):1101–7.
93. Gauster M, Hiden U, Blaschitz A, Frank S, Lang U, Alvino G, et al. Dysregulation of placental endothelial lipase and lipoprotein lipase in intrauterine growth-restricted pregnancies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(6):2256–63.
94. Mueller NT, Zhang M, Hoyo C, Østbye T, Benjamin-Neelon SE. Does cesarean delivery impact infant weight gain and adiposity over the first year of life? *Int J Obes*. 2019 Aug 1;43(8):1549–55.
95. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut*. 2014;63(4):559–66.
96. Babu GR, Mueller NT, Lewis MG, Krishnan A, Lobo E, Deepa R, et al. Delivery mode and altered infant growth at 1 year of life in India. *Pediatr Res*. 2021 Dec 1;90(6):1251–7.
97. Alur P. Sex differences in nutrition, growth, and metabolism in preterm infants. *Front Pediatr*. 2019 Feb 7;7:22.
98. Thompson AL. Greater male vulnerability to stunting? Evaluating sex differences in growth, pathways and biocultural mechanisms. *Ann Hum Biol*. 2021 Sep;48(6):466-473.

99. Tincu IF, Becheanu C, Păcurar D, Tincu RC, Coman L, Oraseanu D. Can Complementary Feeding Patterns Influence Rapid Weight Gain in Infancy? *Modern Medicine*. 2016; 23 (2): 120-123.
100. Flores-Barrantes P, Iglesia I, Miguel-Berges ML, Vučinić V, Moreno LA, Rodríguez G. Rapid infant weight gain is associated with excess adiposity at 7-years of age in children from Aragon, Spain. *Child and Adolescent Obesity*. 2021 Jan 1;4(1):60–77.
101. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: A systematic review. *Acta Paediatr*. 2015;104(10):974-86.
102. Lechosa-Muñiz C, Paz-Zulueta M, Sota SM, de Adana Herrero MS, del Rio EC, Llorca J, et al. Factors associated with duration of breastfeeding in Spain: A cohort study. *Int Breastfeed J*. 2020 Sep 9;15(1).
103. Han J, Jiang Y, Huang J, Zhang Y, Zhang Y, Zhang Y, et al. Postnatal growth of preterm infants during the first two years of life: catch-up growth accompanied by risk of overweight. *Ital J Pediatr*. 2021 Dec 1;47(1).
104. Ou-Yang MC, Sun Y, Liebowitz M, Chen CC, Fang ML, Dai W, et al. Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2020 May 5;15(5):e0232238.
105. Cho WK, Suh BK. Catch-up growth and catch-up fat in children born small for gestational age. *Korean J Pediatr*. 2016 Jan;59(1):1-7.
106. Carling SJ, Demment MM, Kjolhede CL, Olson CM. Breastfeeding duration and weight gain trajectory in infancy. *Pediatrics*. 2015 Jan 1;135(1):111–9.
107. Griffiths LJ, Smeeth L, Sherburne Hawkins S, Cole TJ, Dezateux C. Effects of infant feeding practice on weight gain from birth to 3 years. *Arch Dis Child*. 2009 Aug;94(8):577–82.
108. Appleton J, Russell CG, Laws R, Fowler C, Campbell K, Denney-Wilson E. Infant formula feeding practices associated with rapid weight gain: A systematic review. *Matern Child Nutr*. 2018 Jul 1;14(3).
109. Ukoli FAM, Keefer C, Carter A, Cheaves M, Granderson C, Hui Y, et al. The Impact of a Breastfeeding Promotion Intervention on Rapid Weight Gain among African American Infants. *J Health Care Poor Underserved*. 2021;32:271–95.
110. Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerdal B, Dewey KG. Intake and growth of breast-fed and formula-fed infants in relation to the timing of introduction of complementary foods: the DARLING study. *Acta Paediatr*. 1993 Jan 1;82(s385):999–1006.
111. Ren Q, Li K, Sun H, Zheng C, Zhou Y, Lyu Y, et al. The Association of Formula Protein Content and Growth in Early Infancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022 May 28;14(11):2255.

## Referencias

112. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition. Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Feb;60(1):49-74.
113. Wood CT, Witt WP, Skinner AC, Yin HS, Rothman RL, Sanders LM, et al. Effects of Breastfeeding, Formula Feeding, and Complementary Feeding on Rapid Weight Gain in the First Year of Life. *Acad Pediatr*. 2021 Mar 1;21(2):288–96.
114. Ong KK, Emmett PM, Noble S, Ness A, Dunger DB. Dietary energy intake at the age of 4 months predicts postnatal weight gain and childhood body mass index. *Pediatrics*. 2006 Mar;117(3).
115. Iguacel I, Monje L, Cabero M. J, Moreno LA, Samper M. P, Rodríguez-Palmero M, et al. Feeding patterns and growth trajectories in breast-fed and formula-fed infants during the introduction of complementary food. *Nutr Hosp*. 2019 Jul 1;36(4):777–85.
116. Yu J, Jin H, Wen L, Zhang W, Saffery R, Tong C, et al. Insufficient sleep during infancy is correlated with excessive weight gain in childhood: a longitudinal twin cohort study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2021 Nov 1;17(11):2147–54.
117. Tuohino T, Morales-Muñoz I, Saarenpää-Heikkilä O, Kiviruusu O, Paunio T, Hovi P, et al. Short Sleep Duration and Later Overweight in Infants. *Journal of Pediatrics*. 2019 Sep 1;212:13–9.
118. Petrov ME, Jiao N, Panchanathan SS, Reifsnider E, Coonrod D V., Liu L, et al. Protocol of the Snuggle Bug/Acurrucadito Study: a longitudinal study investigating the influences of sleep-wake patterns and gut microbiome development in infancy on rapid weight gain, an early risk factor for obesity. *BMC Pediatr*. 2021 Dec 1;21(1).
119. Bergström A, Skov TH, Bahl MI, Roager HM, Christensen LB, Ejlerskov KT, et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: A longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(9):2889–900.
120. Mesa MD, Loureiro B, Iglesia I, Gonzalez SF, Olivé EL, Algar OG, et al. The evolving microbiome from pregnancy to early infancy: A comprehensive review. *Nutrients*. 2020 Jan 1;12(1):133.
121. Craig SJC, Blankenberg D, Parodi ACL, Paul IM, Birch LL, Savage JS, et al. Child Weight Gain Trajectories Linked To Oral Microbiota Composition. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
122. Alderete TL, Jones RB, Shaffer JP, Holzhausen EA, Patterson WB, Kazemian E, et al. Early life gut microbiota is associated with rapid infant growth in Hispanics from Southern California. *Gut Microbes*. 2021;13(1).
123. Elks CE, Heude B, De Zegher F, Barton SJ, Clément K, Inskip HM, et al. Associations between genetic obesity susceptibility and early postnatal fat and lean mass: An individual participant meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2014 Dec 1;168(12):1122–30.

124. Helgeland Ø, Vaudel M, Juliusson PB, Lingaas Holmen O, Juodakis J, Bacelis J, et al. Genome-wide association study reveals dynamic role of genetic variation in infant and early childhood growth. *Nat Commun.* 2019 Dec 1;10(1).
125. Van Der Gugten AC, Koopman M, Evelein AMV, Verheij TJM, Uiterwaal CSPM, Van Der Ent CK. Rapid early weight gain is associated with wheeze and reduced lung function in childhood. *European Respiratory Journal.* 2012 Feb 1;39(2):403–10.
126. Ekelund U, Ong KK, Linné Y, Neovius M, Brage S, Dunger DB, et al. Association of weight gain in infancy and early childhood with metabolic risk in young adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2007;92(1):98–103.
127. Mikalsen IB, Halvorsen T, Juliusson PB, Magnus M, Nystad W, Stensrud T, et al. Early life growth and associations with lung function and bronchial hyperresponsiveness at 11-years of age. *Respir Med.* 2021 Feb 1;177.
128. Tsai HJ, Wang G, Hong X, Yao TC, Ji Y, Radovick S, et al. Early life weight gain and development of childhood asthma in a prospective birth cohort. *Ann Am Thorac Soc.* 2018 Oct 1;15(10):1197–204.
129. Wei X, Hu J, Yang L, Gao M, Li L, Ding N, et al. Bidirectional association of neurodevelopment with growth: a prospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2021 Dec 1;21(1).
130. Castanys-Muñoz E, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Systematic review indicates postnatal growth in term infants born small-for-gestational-age being associated with later neurocognitive and metabolic outcomes. *Acta Paediatr.* 2017 Aug;106(8):1230-1238.
131. Pylipow M, Spector LG, Puumala SE, Boys C, Cohen J, Georgieff MK. Early Postnatal Weight Gain, Intellectual Performance, and Body Mass Index at 7 Years of Age in Term Infants with Intrauterine Growth Restriction. *Journal of Pediatrics.* 2009 Feb;154(2):201–6.
132. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol.* 2016 Feb 15;594(4):807-23.
133. Zornoza-Moreno M, Fuentes-Hernández S, Sánchez-Solis M, Rol MÁ, Larqué E, Madrid JA. Assessment of circadian rhythms of both skin temperature and motor activity in infants during the first 6 months of life. *Chronobiol Int.* 2011 May;28(4):330–7.
134. Batinga H, Martinez-Nicolas A, Zornoza-Moreno M, Sánchez-Solis M, Larqué E, Mondéjar MT, et al. Ontogeny and aging of the distal skin temperature rhythm in humans. *Age (Omaha).* 2015 Apr 1;37(2).
135. Zornoza-Moreno M, Fuentes-Hernández S, Prieto-Sánchez MT, Blanco JE, Pagán A, Rol MÁ, et al. Influence of gestational diabetes on circadian rhythms of children and their association with fetal adiposity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013 Sep;29(6):483–91.

## Referencias

136. Knight JM, Davidson LA, Herman D, Martin CR, Goldsby JS, Ivanov I V., et al. Non-invasive analysis of intestinal development in preterm and term infants using RNA-Sequencing. *Sci Rep.* 2014 Jun 26;4.
137. Le Bon M, Töttemeyer S, Emes RD, Mellits KH. Gut transcriptome reveals differential gene expression and enriched pathways linked to immune activation in response to weaning in pigs. *Front Genet.* 2022 Oct 24;13.
138. Cui C, Wu C, Wang J, Ma Z, Zheng X, Zhu P, et al. Restored intestinal integrity, nutrients transporters, energy metabolism, antioxidative capacity and decreased harmful microbiota were associated with IUGR piglet's catch-up growth before weanling. *J Anim Sci Biotechnol.* 2022 Dec 1;13(1).
139. Han F, Hu L, Xuan Y, Ding X, Luo Y, Bai S, et al. Effects of high nutrient intake on the growth performance, intestinal morphology and immune function of neonatal intra-uterine growth-retarded pigs. *British Journal of Nutrition.* 2013 Nov 28;110(10):1819–27.
140. Villagómez-Estrada S, Prez JF, Melo-Durán D, Gonzalez-Solè F, D'Angelo M, Gonzalez-Sol F, et al. Body weight of newborn and suckling piglets affects their intestinal gene expression. *J Anim Sci.* 2022 Jun 1;100(6).
141. Huang S, Wu Z, Yuan X, Li N, Li T, Wang J, et al. Transcriptome Differences Suggest Novel Mechanisms for Intrauterine Growth Restriction Mediated Dysfunction in Small Intestine of Neonatal Piglets. *Front Physiol.* 2020 Jun 23;11.
142. Donovan SM, Wang M, Monaco MH, Martin CR, Davidson LA, Ivanov I, et al. Noninvasive molecular fingerprinting of host-microbiome interactions in neonates. *FEBS Lett.* 2014 Nov 17;588(22):4112-9.
143. Chapkin RS, Zhao C, Ivanov I, Davidson LA, Goldsby JS, Lupton JR, et al. Noninvasive stool-based detection of infant gastrointestinal development using gene expression profiles from exfoliated epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298:582–9.
144. Davidson LA, Aymond CM, Jiang YH, Turner ND, Lupton JR, Chapkin RS. Non-invasive detection of fecal protein kinase C  $\beta$ (DI) and  $\zeta$  messenger RNA: Putative biomarkers for colon cancer. *Carcinogenesis.* 1998 Feb;19(2):253–7.
145. Davidson LA, Jiang YH, Lupton JR, Chapkin2 RS. Noninvasive Detection of Putative Biomarkers for Colon Cancer Using Fecal Messenger RNA. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995 Sep;4(6):643-7.
146. Chapkin RS, Clark AE, Davidson LA, Schroeder F, Zoran DL, Lupton JR. Dietary fiber differentially alters cellular fatty acid-binding protein expression in exfoliated colonocytes during tumor development. *Nutr Cancer.* 1998;32(2):107–12.
147. Davidson LA, Lupton JR, Miskovsky E, Fields AP, Chapkin RS. Quantification of human intestinal gene expression profiles using exfoliated colonocytes: A pilot study. *Biomarkers.* 2003 Jan-Feb;8(1):51-61.

148. Cernada M, Bäuerl C, Serna E, Collado MC, Martínez GP, Vento M. Sepsis in preterm infants causes alterations in mucosal gene expression and microbiota profiles compared to non-septic twins. *Sci Rep*. 2016 May 16;6:25497.
149. Parra-Llorca A, Gormaz M, Lorente-Pozo S, Cernada M, García-Robles A, Torres-Cuevas I, et al. Impact of donor human milk in the preterm very low birth weight gut transcriptome profile by use of exfoliated intestinal cells. *Nutrients*. 2019 Nov 1;11(11).
150. Coleman MC, Whitfield-Cargile C, Cohen ND, Goldsby JL, Davidson L, Chamoun-Emanuelli AM, et al. Non-invasive evaluation of the equine gastrointestinal mucosal transcriptome. *PLoS One*. 2020;15(3).
151. Whitfield-Cargile CM, Cohen ND, He K, Ivanov I, Goldsby JS, Chamoun-Emanuelli A, et al. The non-invasive exfoliated transcriptome (exfoliome) reflects the tissue-level transcriptome in a mouse model of NSAID enteropathy. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
152. Yoon G, Davidson LA, Goldsby JS, Mullens DA, Ivanov I, Donovan SM, et al. Exfoliated epithelial cell transcriptome reflects both small and large intestinal cell signatures in piglets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021 Jul 1;321(1):G41–51.
153. Sánchez-Campillo M, Pastor-Fajardo MT, Sabter-Molina M, López-Andreo MJ, Larqué E. Critical Steps for Human Gut Exfoliome RNA Profiling Analysis Using Non-Invasive Stool Samples. *Ann Nutr Metab*. 2022;78:80–90.
154. Schwartz S, Friedberg I, Ivanov I V., Davidson LA, Goldsby JS, Dahl DB, et al. A metagenomic study of diet-dependent interaction between gut microbiota and host in infants reveals differences in immune response. *Genome Biol*. 2012 Apr 30;13(4).
155. Morales E, Alcantara-Lopez M V., Cabezas-Herrera J, de Diego T, Hernandez-Caselles T, Jimenez-Guerrero P, et al. The Nutrition in Early Life and Asthma (NELA) birth cohort study: Rationale, design, and methods. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2022 Mar 1;36(2):310–24.
156. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología y de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Una propuesta de medida de la clase social. *Aten Primaria*. 2000;25:350–63.
157. Norman A, Bellocco R, Èm AB, Wolk A. Validity and reproducibility of self-reported total physical activity and differences by relative weight. *Int J Obes*. 2001;25:682–8.
158. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes*. 1979;28:1039–57.
159. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Trastornos hipertensivos en la gestación. *Prog Obstet Ginecol* 2020;63:244-272.

## Referencias

160. Chitty LS, Altman DG, Henderson A, Campbell S. Charts of fetal size: 3. Abdominal measurements. *BJOG* [Internet]. 1994 Feb 1;101(2):125–31.
161. Vioque J, Navarrete-Muñoz EM, Gimenez-Monzó D, García-De-La-Hera M, Granado F, Young IS, et al. Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire among pregnant women in a Mediterranean area. *Nutr J*. 2013;12(1).
162. McCance RA, Widdowson EM. McCance and Widdowson's The Composition of Foods. 6th ed. McCance and Widdowson's The Composition of Foods. London: The Royal Society of Chemistry, Cambridge and the Food Standards Agency; 2012.
163. Olivares AB, Bernal MJ, Ros G, Martínez C, Periago MJ, Ros G, et al. Calidad de los datos del contenido en ácido fólico en vegetales recogidos en varias tablas de composición de alimentos españolas, y nuevos datos sobre su contenido en folatos. *Nutr Hosp*. 2006;21(1):97–108.
164. Buckland G, González CA, Agudo A, Vilardell M, Berenguer A, Amiano P, et al. Adherence to the mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the spanish EPIC cohort study. *Am J Epidemiol*. 2009 Dec;170(12):1518–29.
165. Fung TT, McCullough ML, Newby P, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, et al. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jul;82(1):163–73.
166. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ*. 1995;311:1457–60.
167. Chatzi L, Mendez M, Garcia R, Roumeliotaki T, Ibarluzea J, Tardón A, et al. Mediterranean diet adherence during pregnancy and fetal growth: INMA (Spain) and RHEA (Greece) mother-child cohort studies. *British Journal of Nutrition*. 2012 Jan 14;107(1):135–45.
168. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández Á, López-Siguero JP, López D, Sánchez E, et al. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011;2 Suppl(1):59-62.
169. de Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Pinol A. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. World Health Organization; 2006.
170. World Health Organization. Nutrition for Health and Development. WHO child growth standards: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age : methods and development. World Health Organization, Department of Nutrition for Health and Development; 2007.

171. Villar J, Giuliani F, qar Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Cheikh Ismail L, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21<sup>st</sup>. Project Lancet Glob Health. 2015 Nov;3(11):e681-91.
172. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: The lms method and penalized likelihood. *Stat Med*. 1992 Jan 1;11(10):1305–19.
173. World Health Organization. Training Course on Child Growth Assessment. Geneva, WHO, 2008.
174. Schmelzle HR, Fusch C. Body fat in neonates and young infants: validation of skinfold thickness versus dual-energy X-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr*. 2002 Nov;76(5):1096-100.
175. Organización Mundial de la Salud. Indicadores para evaluar las prácticas de alimentación del lactante y del niño pequeño. Ginebra, OMS, 2009.
176. Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem*. 1957 May;226(1):497-509.
177. Stoffel Wilhelm, Chu Florence, Ahrens EH. Analysis of Long-Chain Fatty Acids by Gas-Liquid Chromatography. *Anal Chem*. 1959 Feb 1;31(2):307–8.
178. American Thoracic Society (ATS), Eropean Respiratory Society (ERS). ATS/ERS Statement: Raised volume forced expirations in infants - Guidelines for current practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Dec 1;172(11):1463–71.
179. Van Someren EJW, Swaab DF, Colenda CC, Cohen W, McCall WV, Rosenquist PB. Bright light therapy: Improved sensitivity to its effects on rest- activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. *Chronobiol Int*. 1999;16(4):505–18.
180. Minors D, Akerstedt T, Atkinson G, Dahlitz M, Folkard S, Levi F, et al. The Difference Between Activity When in Bed and Out of Bed. I. Healthy Subjects and Selected Patients. *Chronobiol Int*. 1996 Jan 1;13(1):27–34.
181. Sarabia JA, Rol MA, Mendiola P, Madrid JA. Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects. A candidate of new index of the circadian system. *Physiol Behav*. 2008 Nov 28;95(4):570–80.
182. Ortiz-Tudela E, Martinez-Nicolas A, Campos M, Rol MÁ, Madrid JA. A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS Comput Biol*. 2010;6(11).
183. Díez-Noguera A. Representación gráfica y análisis de datos en Cronobiología. In: Madrid Pérez JA, Rol de Lama Á, editors. *Cronobiología básica y clínica*. Madrid: Editec @red; 2006. p. 102–7.

## Referencias

184. Dorji J, MacLeod IM, Chamberlain AJ, Vander Jagt CJ, Ho PN, Khansefid M, et al. Mitochondrial protein gene expression and the oxidative phosphorylation pathway associated with feed efficiency and energy balance in dairy cattle. *J Dairy Sci.* 2021 Jan 1;104(1):575–87.
185. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: Systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ.* 2005 Oct 22;331(7522):929.
186. Iguacel I, Escartín L, Fernández-Alvira JM, Iglesia I, Labayen I, Moreno LA, et al. Early life risk factors and their cumulative effects as predictors of overweight in Spanish children. *Int J Public Health.* 2018 May 1;63(4):501–12.
187. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, et al. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2017 Jun 6;317(21):2207–25.
188. Desai M, Gayle D, Babu J, Ross MG. Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: Modulation by newborn nutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005 Jan;288(1):R91-6.
189. Lima MS, Perez GS, Morais GL, Santos LS, Cordeiro GS, Couto RD, et al. Effects of maternal high fat intake during pregnancy and lactation on total cholesterol and adipose tissue in neonatal rats. *Brazilian Journal of Biology.* 2018 Nov 1;78(4):615–8.
190. Suárez-Martínez C, Yagüe-Guirao G, Santaella-Pascual M, Peso-Echarri P, Vioque J, Morales E, et al. Adherence to the mediterranean diet and determinants among pregnant women: The nela cohort. *Nutrients.* 2021 Apr 1;13(4).
191. Timmermans S, Steegers-Theunissen RP, Vujkovic M, Den Breeijen H, Russcher H, Lindemans J, et al. The Mediterranean diet and fetal size parameters: The Generation R Study. *British Journal of Nutrition.* 2012 Oct 28;108(8):1399–409.
192. Iglesia Altaba I, Larqué E, Mesa MD, Blanco-Carnero JE, Gomez-Llorente C, Rodríguez-Martínez G, et al. Early Nutrition and Later Excess Adiposity during Childhood: A Narrative Review. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(2):112-119.
193. Komatsu Y, Wada Y, Tabata F, Kawakami S, Takeda Y, Nakamura K, et al. Associations between Maternal Diet, Human Milk Macronutrients, and Breast-Fed Infant Growth during the First Month of Life in the SMILE Iwamizawa in Japan. *Nutrients.* 2023 Feb 1;15(3).
194. Leghi GE, Netting MJ, Lai CT, Narayanan A, Dymock M, Rea A, et al. Reduction in maternal energy intake during lactation decreased maternal body weight and concentrations of leptin, insulin and adiponectin in human milk without affecting milk production, milk macronutrient composition or infant growth. *Nutrients.* 2021 Jun 1;13(6).
195. Ward E, Yang N, Muhlhausler BS, Leghi GE, Netting MJ, Elmes MJ, et al. Acute changes to breast milk composition following consumption of high-fat and high-sugar meals. *Matern Child Nutr.* 2021 Jul 1;17(3).

196. Beckerman JP, Slade E, Ventura AK. Maternal diet during lactation and breast-feeding practices have synergistic association with child diet at 6 years. *Public Health Nutr.* 2020 Feb 1;23(2):286–94.
197. Jahangir F, Daneshzad E, Moradi M, Maraci MR, Surkan PJ, Azadbakht L. No association between infant growth and adherence to the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet in lactating women. *Nutr Health.* 2022 Jul 21;02601060221114711.
198. Nagel EM, Jacobs D, Johnson KE, Foster L, Duncan K, Kharbanda EO, et al. Maternal Dietary Intake of Total Fat, Saturated Fat, and Added Sugar Is Associated with Infant Adiposity and Weight Status at 6 mo of Age. *Journal of Nutrition.* 2021 Aug 1;151(8):2353–60.
199. Lioret S, Cameron AJ, Mcnaughton SA, Crawford D, Spence AC, Hesketh K, et al. Association between maternal education and diet of children at 9 months is partially explained by mothers' diet. *Matern Child Nutr.* 2015 Oct 1;11(4):936–47.
200. Karbasi S, Mohamadian M, Naseri M, Khorasanchi Z, Zarban A, Bahrami A, et al. A Mediterranean diet is associated with improved total antioxidant content of human breast milk and infant urine. *Nutr J.* 2023 Dec 1;22(1).
201. Di Maso M, Bravi F, Ferraroni M, Agostoni C, Eussen SRBM, Decsi T, et al. Adherence to Mediterranean Diet of Breastfeeding Mothers and Fatty Acids Composition of Their Human Milk: Results From the Italian MEDIDIET Study. *Front Nutr.* 2022 Jun 2;9.
202. Donahue SMA, Rifas-Shiman SL, Gold DR, Jouni ZE, Gillman MW, Oken E. Prenatal fatty acid status and child adiposity at age 3 y: Results from a US pregnancy cohort. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2011 Apr 1;93(4):780–8.
203. Meyer DM, Brei C, Stecher L, Much D, Brunner S, Hauner H. Associations between long-chain PUFAs in maternal blood, cord blood, and breast milk and offspring body composition up to 5 years: follow-up from the INFAT study. *Eur J Clin Nutr.* 2019 Mar 1;73(3):458–64.
204. Stratakis N, Gielen M, Margetaki K, de Groot RHM, Apostolaki M, Chalkiadaki G, et al. Polyunsaturated fatty acid status at birth, childhood growth, and cardiometabolic risk: a pooled analysis of the MEFAB and RHEA cohorts. *Eur J Clin Nutr.* 2019 Apr 1;73(4):566–76.
205. Adugna DG, Worku MG. Maternal and neonatal factors associated with low birth weight among neonates delivered at the University of Gondar comprehensive specialized hospital, Northwest Ethiopia. *Front Pediatr.* 2022 Aug 15;10.
206. Campisi SC, Carbone SE, Zlotkin S. Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2019 Jan 1;10(1):104–111.

## Referencias

207. Zheng M, Hesketh KD, Vuillermin P, Dodd J, Wen LM, Baur LA, et al. Understanding the pathways between prenatal and postnatal factors and overweight outcomes in early childhood: a pooled analysis of seven cohorts. *Int J Obes*. 2023 Jul 1;47(7):574–82.
208. Léger J, Lévy-Marchal C. Intrauterine Growth Retardation. In: Martini L, editor. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier; 2004. p. 71–6.
209. Nowson CA, Crozier SR, Robinson SM, Godfrey KM, Lawrence WT, Law CM, et al. Association of early childhood abdominal circumference and weight gain with blood pressure at 36 months of age: secondary analysis of data from a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2014;4:e005412.
210. Sisay BG, Hassen HY, Jima BR, Atlantis E, Gebreyesus SH. The performance of mid-upper arm circumference for identifying children and adolescents with overweight and obesity: A systematic review and meta-Analysis. *Public Health Nutr*. 2022 Mar;25(3):607-616.
211. Ong KK, Cheng TS, Olga L, Prentice PM, Petry CJ, Hughes IA, et al. Which infancy growth parameters are associated with later adiposity? The Cambridge Baby Growth Study. *Ann Hum Biol*. 2020 Feb 17;47(2):142–9.
212. Hui LL, Schooling CM, Leung SSL, Mak KH, Ho LM, Lam TH, et al. Birth Weight, Infant Growth, and Childhood Body Mass Index: Hong Kong's Children of 1997 Birth Cohort. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008 Mar 1;162(3):212–8.
213. Hong YH, Lee JE. Large for gestational age and obesity-related comorbidities. *J Obes Metab Syndr*. 2021 Jun 30;30(2):124-131.
214. Schellong K, Schulz S, Harder T, Plagemann A. Birth Weight and Long-Term Overweight Risk: Systematic Review and a Meta-Analysis Including 643,902 Persons from 66 Studies and 26 Countries Globally. *PLoS One*. 2012 Oct 17;7(10).
215. Oke SL, Hardy DB. The role of cellular stress in intrauterine growth restriction and postnatal dysmetabolism. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 29;22(13):6986.
216. da Silva Magalhães EI, de Sousa BA, Lima NP, Horta BL. Maternal smoking during pregnancy and offspring body mass index and overweight: a systematic review and meta-analysis. *Cad Saude Publica*. 2019 Nov 28;35(12):e00176118.
217. Ma J, Qiao Y, Zhao P, Li W, Katzmarzyk PT, Chaput JP, et al. Breastfeeding and childhood obesity: A 12-country study. *Matern Child Nutr*. 2020 Jul 1;16(3).
218. Liu F, Lv D, Wang L, Feng X, Zhang R, Liu W, et al. Breastfeeding and overweight/obesity among children and adolescents: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2022 Dec 1;22(1).
219. Moral L, Asensi Monzó M, Juliá Benito JC, Ortega Casanueva C, Paniagua Calzón NM, Pérez García MI, et al. Pediatric asthma: The REGAP consensus. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021 Aug 1;95(2):125.e1-125.e11.

220. Oliva Hernández C, Suárez López de Vergara RG, Callejón Callejón A, Marrero Pérez CL. La espirometría lenta. In: González Pérez-Yarza E, Aldasoro Ruiz A, Korta Murua J, Mintegui Aranburu J, Sardón Prado O, editors. La función pulmonar en el niño: principios y aplicaciones. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2007. p. 39–52.
221. Trabulsi JC, Smethers AD, Eosso JR, Papas MA, Stallings VA, Mennella JA. Impact of early rapid weight gain on odds for overweight at one year differs between breastfed and formula-fed infants. *Pediatr Obes*. 2020 Oct 1;15(10).
222. Mennella JA, Papas MA, Reiter AR, Stallings VA, Trabulsi JC. Early rapid weight gain among formula-fed infants: Impact of formula type and maternal feeding styles. *Pediatr Obes*. 2019 Jun 1;14(6).
223. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Sherry B, Oken E, Haines J, Kleinman K, et al. Crossing Growth Percentiles in Infancy and Risk of Obesity in Childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011 Nov;165(11):993-8.
224. Sonnenschein-Van Der Voort AMM, Howe LD, Granell R, Duijts L, Sterne JAC, Tilling K, et al. Influence of childhood growth on asthma and lung function in adolescence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 Jun 1;135(6):1435-1443.e7.
225. Lucas JS, Inskip HM, Godfrey KM, Foreman CT, Warner JO, Gregson RK, et al. Small size at birth and greater postnatal weight gain: Relationships to diminished infant lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Sep 1;170(5):534–40.
226. Fuentes Hernández S. Estudio de maduración de los ritmos circadianos de temperatura y movimiento en prematuros como marcadores precoces del desarrollo neurológico. [Murcia]: Universidad de Murcia; 2017.
227. Li X, Haneuse S, Rueschman M, Kaplan ER, Yu X, Davison KK, et al. Longitudinal association of actigraphy-assessed sleep with physical growth in the first 6 months of life. *Sleep*. 2022 Jan 1;45(1).
228. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1995 Jan 1;57(1):289–300.
229. Jung K, Koh IS, Kim JH, Cheong HS, Park T, Nam SH, et al. RNA-seq for gene expression profiling of human necrotizing enterocolitis: A pilot study. *J Korean Med Sci*. 2017 May 1;32(5):817–24.
230. Deshpande OA, Mohiuddin SS. Biochemistry, Oxidative Phosphorylation [Internet]. *StatPearls*. 2023 [cited 2024 Mar 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553192/>
231. García-Ruiz I, Solís-Muñoz P, Fernández-Moreira D, Grau M, Colina F, Muñoz-Yagüe T, et al. High-fat diet decreases activity of the oxidative phosphorylation complexes and causes nonalcoholic steatohepatitis in mice. *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2014 Nov 1;7(11):1287–96.

## Referencias

232. Ros Pérez M, Medina-Gómez G. Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. Vol. 58, *Endocrinología y Nutrición*. 2011; 58(7): 360-369.
233. Wang J, Zhu P, Zheng X, Ma Z, Cui C, Wu C, et al. Altered Liver Metabolism, Mitochondrial Function, Oxidative Status, and Inflammatory Response in Intrauterine Growth Restriction Piglets with Different Growth Patterns before Weaning. *Metabolites*. 2022 Nov 1;12(11).
234. Zhang H, Li Y, Chen Y, Zhang L, Wang T. N-Acetylcysteine protects against intrauterine growth retardation-induced intestinal injury via restoring redox status and mitochondrial function in neonatal piglets. *Eur J Nutr*. 2019 Dec 1;58(8):3335–47.
235. Shen L, Gan M, Zhang S, Ma J, Tang G, Jiang Y, et al. Transcriptome analyses reveal adult metabolic syndrome with intrauterine growth restriction in pig models. *Front Genet*. 2018 Aug 15;9:291.
236. Lagouge M, Mourier A, Lee HJ, Spåhr H, Wai T, Kukat C, et al. SLIRP Regulates the Rate of Mitochondrial Protein Synthesis and Protects LRPPRC from Degradation. *PLoS Genet*. 2015 Aug 1;11(8).
237. Zhou X, Liao WJ, Liao JM, Liao P, Lu H. Ribosomal proteins: Functions beyond the ribosome. *J Mol Cell Biol*. 2015 Apr 1;7(2):92–104.
238. Petibon C, Malik Ghulam M, Catala M, Abou Elela S. Regulation of ribosomal protein genes: An ordered anarchy. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2021 May;12(3):e1632.
239. Sun J, Qiao YN, Tao T, Zhao W, Wei LS, Li YQ, et al. Distinct Roles of Smooth Muscle and Non-muscle Myosin Light Chain-Mediated Smooth Muscle Contraction. *Front Physiol*. 2020 Dec 3;11.
240. Arnal ME, Lallés JP. Gut epithelial inducible heat-shock proteins and their modulation by diet and the microbiota. *Nutr Rev*. 2016 Mar 1;74(3):181–97.
241. Zhong X, Wang T, Zhang X, Li W. Heat shock protein 70 is upregulated in the intestine of intrauterine growth retardation piglets. *Cell Stress Chaperones*. 2010 May;15(3):335–42.
242. Zhong X, Li W, Huang X, Zhang L, Yimamu M, Raiput N, et al. Impairment of cellular immunity is associated with overexpression of heat shock protein 70 in neonatal pigs with intrauterine growth retardation. *Cell Stress Chaperones*. 2012 Jul;17(4):495–505.
243. Faienza MF, Brunetti G, Ventura A, D’Aniello M, Pepe T, Giordano P, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in prepubertal children born small for gestational age: Influence of rapid weight catch-up growth. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(2):103–9.
244. Anderson EL, Howe LD, Fraser A, Callaway MP, Sattar N, Day C, et al. Weight trajectories through infancy and childhood and risk of non-alcoholic fatty liver disease in adolescence: The ALSPAC study. *J Hepatol*. 2014;61(3):626–32.

245. Breij LM, Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. Accelerated infant weight gain and risk for nonalcoholic fatty liver disease in early adulthood. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(4):1189–95.
246. Breij LM, Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. Risk for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Young Adults Born Preterm Subject Area. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(3):199–205.
247. Kolwicz SC, Purohit S, Tian R. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circ Res*. 2013 Aug 16;113(5):603-16.
248. Malhotra JD, Kaufman RJ. The endoplasmic reticulum and the unfolded protein response. *Semin Cell Dev Biol*. 2007 Dec;18(6):716-31.
249. Clarke DN, Martin AC. Actin-based force generation and cell adhesion in tissue morphogenesis. *Curr Biol*. 2021 May 24;31(10):R667-R680.
250. Carrat GR, Hu M, Nguyen-Tu MS, Chabosseau P, Gaulton KJ, van de Bunt M, et al. Decreased STARD10 Expression Is Associated with Defective Insulin Secretion in Humans and Mice. *Am J Hum Genet*. 2017 Feb 2;100(2):238–56.
251. Guo H, Wang S, Xie A, Sun W, Wei C, Xian S, et al. Ral GEF with the PH Domain and SH3 Binding Motif 1 Regulated by Splicing Factor Junction Plakoglobin and Pyrimidine Metabolism Are Prognostic in Uterine Carcinosarcoma Dis Markers. 2021 Oct 28;2021:1484227.
252. Rockett JC, Hellmann GM. Confirming microarray data - Is it really necessary? *Genomics*. 2004;83(4):541–9.



## **VIII. ANEXOS**



**ANEXO I. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA RELACIONADA.**

Sánchez-Campillo M, Pastor-Fajardo MT, Sabater-Molina M, López-Andreo MJ, Larqué E. Critical Steps for Human Gut Exfoliome RNA Profiling Analysis Using Non-Invasive Stool Samples. *Ann Nutr Metab.* 2022; 78: 80–90.

Pastor-Fajardo MT, Sánchez-Campillo M, López-Andreo MJ, Gázquez A, García-Serna A, Morales E, Larqué E. Impact of rapid weight gain during the first months of life on gut gene expression studied by a non-invasive method. Póster presentado en: XXXI Congreso de la Sociedad Española de Nutrición; Septiembre 2022; Cartagena, España. Publicado en: *Ann Nutr Metab* 2022; 78 (suppl 3): 27.

Pastor-Fajardo MT, Sánchez-Campillo M, López-Andreo MJ, Gázquez A, García-Serna A, Morales E, Larqué E. Impact of rapid weight gain during the first months of life on gut gene expression studied by a non-invasive method. Comunicación oral presentada en: IX Reunión de Jóvenes Investigadores de la Sociedad Española de Nutrición; Septiembre 2022; Cartagena, España.

Pastor-Fajardo MT, Sánchez-Campillo M, López-Andreo MJ, Gázquez A, Morales E, Larqué E. Impact of catch-up growth during the first months of life on gut gene expression studied by a non-invasive method. Póster presentado en: 10th International Conference on Nutrition and Growth; Abril 2023; Londres, Reino Unido.

Pastor-Fajardo MT, Sánchez-Campillo M, López-Andreo MJ, Gázquez A, Morales E, Larqué E. Impact of rapid weight gain in children during the first months of life on gut gene expression studied by a non-invasive method. Comunicación oral presentada en: 56<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; Mayo 2024; Milán, Italia. Publicado próximamente en: the *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (JPGN)*.

Pastor-Fajardo MT, Sánchez-Campillo M, López-Andreo MJ, Gázquez A, Morales E, Larqué E. Determinants of rapid weight gain during the first three months of life in the NELA cohort. Póster con defensa presentado en: 56<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; Mayo 2024; Milán, Italia. Publicado próximamente en: the *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (JPGN)*.

