

Avances en la nutrición del recién nacido

Revisión sobre las investigaciones y las guías más recientes

Autor: Jane E Harding, Barbara E Cormack, Tanith Alexander y colaboradores. *The Lancet* 2017; 389: 1660–68

Página 1



Introducción

La nutrición de los recién nacidos ha sido tema de debate y experimentación desde la antigüedad. Sin embargo, el foco de investigación más reciente ha sido sobre la nutrición de los recién nacidos prematuros (menos de 37 semanas de gestación).

En este documento, los autores se centraron en los avances y controversias en la nutrición de los bebés prematuros y mencionan solo brevemente algunos aspectos de la nutrición de los bebés nacidos a término (37-42 semanas de gestación) que plantean desafíos a médicos y familias. Algunos puntos de práctica actuales se extraen de la evidencia disponible (panel).

Resumen de problemas de los bebés muy prematuros

La ingesta precoz de grandes cantidades de líquido puede estar asociada con un mayor riesgo de resultados adversos como displasia broncopulmonar y enterocolitis necrotizante

Los recién nacidos prematuros (menos de 28 semanas de gestación) nacen en un momento en que, si todavía estuvieran en el útero, estarían creciendo muy rápidamente.¹ Para que coincida con el crecimiento fetal, un bebé nacido a las 24 semanas de gestación necesita doblar su peso a las 30 semanas de edad pos menstrual y tener más de cinco veces su peso al nacer a las 40 semanas.

Este fenomenal crecimiento demanda una ingesta mucho más alta de energía, proteínas y otros nutrientes que la que necesitan los bebés nacidos en gestaciones más avanzadas. Los bebés extremadamente prematuros también nacen con reservas bajas de nutrientes clave como hierro, zinc, calcio, y vitaminas y con poca o ninguna grasa subcutánea y reservas de glucógeno porque la mayor transferencia placentaria de nutrientes que proporcionan estas reservas se produce en el tercer trimestre del embarazo.

La inmadurez fisiológica de los bebés extremadamente prematuros también hace que proporcionar una nutrición adecuada sea un gran reto. Son comunes los desequilibrios de fluidos, glucosa y electrolitos en los primeros días, mientras que una barrera cutánea inmadura, junto con las demandas de termorregulación, dificultad respiratoria y otras enfermedades, contribuyen a un gran requerimiento de energía y fluidos.

Sin embargo, la ingesta precoz de grandes cantidades de líquido puede estar asociada con un mayor riesgo de resultados adversos como displasia broncopulmonar y enterocolitis necrotizante.² La

inmadurez estructural y funcional del intestino hace que los alimentos enterales sean inicialmente mal tolerados, y que la coordinación inmadura de la succión, deglución, y respiración comúnmente evita la alimentación por succión hasta cerca de la edad equivalente al término.

En la práctica, el enfoque habitual es iniciar la administración de fluidos por vía intravenosa inmediatamente después del nacimiento y proporcionar nutrición parenteral hasta que se toleren las alimentaciones enterales completas.

La alimentación enteral se inicia en volúmenes muy pequeños (a menudo 1 ml cada 4-12 h) a través de una sonda oro-gástrica o naso-gástrica. Los volúmenes se aumentan lentamente, y algunos médicos brindan solo nutrición enteral mínima durante varios días antes de aumentar progresivamente el volumen, a pesar de la falta de evidencia de que retrasar la progresión mejora el resultado.³

La transición de la nutrición principalmente intravenosa a alimentación enteral completa puede ser episódica, con muchas reversiones cuando los alimentos no son tolerados, y puede tomar 7-14 días o más.

Si la alimentación es principalmente con leche materna, a menudo se agregan fortificadores de leche disponibles comercialmente en polvo o líquido para aumentar la energía, las proteínas y el contenido de micronutrientes lo que apoyará el rápido crecimiento del bebé, aunque no hay evidencia de ningún beneficio a largo plazo.⁴

Las preparaciones de fórmulas pretérmino se usan a menudo por la misma razón. La alimentación por sonda enteral continúa hasta que el niño es lo suficientemente maduro como para comenzar a succionar y puede coordinar la deglución y la respiración alrededor de las 32-34 semanas pos menstrual y continúa la alimentación de apoyo hasta que se establezca la alimentación completa por succión.

Leche materna

La leche materna es ampliamente reconocida como la mejor fuente de nutrición para bebés prematuros.⁵ Las madres que tienen prematuros producen leche materna de diferente composición que aquellas que tienen bebés a término, con mayor cantidad de concentraciones de proteínas.⁶

Las ventajas de alimentar a los prematuros con leche materna incluyen mejores defensas inmunes y función gastrointestinal, una reducción del 58% en la incidencia de enterocolitis necrotizante,⁷ y mejores resultados de neurodesarrollo a largo plazo.^{8,9}

Estas ventajas llevaron al establecimiento de bancos de leche materna para proporcionar leche humana donante cuando la leche de la propia madre no está disponible. Sin embargo, la leche de donantes por lo general proviene de las madres en la última etapa de la lactancia que tuvieron un bebé a término y la pasteurización y el almacenamiento lleva a una pérdida variable de nutrientes, particularmente de grasa.¹⁰

Estas preocupaciones se abordan en parte mediante la adición de fortificadores, que pueden incluir proteínas de leche humana o bovina. Puede haber ventajas a corto plazo de alimentar a lactantes extremadamente prematuros exclusivamente con leche humana (es decir, incluyendo leche de donante y fortificantes de leche humana) en lugar de productos lácteos bovinos exclusivamente o leche materna propia complementada con un fortificante derivado de bovinos.¹¹

Por ejemplo, se reportó una incidencia reducida de enterocolitis necrotizante en dos ensayos pequeños.¹² En estos ensayos, el crecimiento fue más lento en los bebés que fueron alimentados exclusivamente con leche humana, y todavía no hay evidencia con respecto al efecto de alimentar exclusivamente con leche humana en el crecimiento a largo plazo, resultados metabólicos o cognitivos.

Una nutrición adecuada es esencial para un buen crecimiento en bebés prematuros, pero cuanto más pequeño es el bebé, mayores el desafío de proporcionar una nutrición temprana óptima.

La administración apropiada de nutrición intravenosa es difícil, particularmente en los primeros días después del nacimiento. La infusión de medicamentos, el mantenimiento del acceso vascular y el volumen de bolos para sostener la presión arterial comúnmente llevan a la administración de volúmenes relativamente grandes de fluidos no nutricionales.

Los hallazgos de una revisión sistemática² de cinco ensayos aleatorios de líquido restringido versus liberado mostraron que la restricción de líquidos reduce el riesgo de ductus arterioso permeable y de enterocolitis necrotizante, con tendencias no significativas hacia la reducción del riesgo de displasia broncopulmonar, hemorragia intracraneal, y muerte.

Por lo tanto, los límites tanto del volumen como de la concentración de soluciones intravenosas y enterales que son tolerados en los primeros días después del nacimiento significan que es común la falla temprana del crecimiento.¹³

Las soluciones de nutrición parenteral altamente concentradas iniciales pueden ayudar logrando una mayor ingesta de nutrientes en volúmenes de fluidos más pequeños durante los primeros días críticos después del nacimiento.¹⁴

Debido a la falta de evidencia de nivel 1, se utilizan con frecuencia guías de consenso internacional para guiar la práctica, pero rara vez se logran las ingestas recomendadas. A pesar de la evidencia de que 2-3 g/kg por día se puede administrar tanto de aminoácidos como de lípidos de forma segura el día del nacimiento,¹⁶ las encuestas de práctica en Europa y Estados Unidos muestran que solo el 38% de las unidades neonatales recomendaron la ingesta de proteínas en el día del nacimiento, y solo el 40% de las unidades neonatales dieron lípidos al día 3.¹⁷

Por lo tanto, en las primeras 2 semanas críticas después del nacimiento, los bebés prematuros reciben comúnmente menos del 30-50% de la ingesta nutricional estimada que recibirían en el útero. Una razón es la falta de confianza bien fundada en la evidencia en que se basan las guías. Sin embargo, dado el estado físico y nutricional de los bebés pequeños, el nacimiento extremadamente pretérmino ha sido descrito como una emergencia nutricional, y la nutrición optimizada debe ser una prioridad.¹⁸

La comúnmente citada preocupación de que la ingesta de grandes cantidades de proteínas en forma precoz después del nacimiento puede tener efectos adversos metabólicos y cognitivos proviene de antiguos estudios en los que los datos demográficos del paciente y las soluciones nutricionales por vía intravenosa y enteral difieren sustancialmente de las usadas actualmente.^{15,19}

Además de un crecimiento postnatal entrecortado, la nutrición inadecuada puede contribuir a alteraciones electrolíticas como el catabolismo celular que conduce a la liberación de iones, como fosfato y potasio, de las células. Cuando se restaura la nutrición, puede ocurrir el efecto inverso sobre el equilibrio electrolítico ya que la restauración del anabolismo conduce a la captación de estos iones. Estas alteraciones electrolíticas pueden ser análogas al síndrome de realimentación descrito en adultos desnutridos.²⁰

Aunque la nutrición intravenosa temprana para bebés muy prematuros se ha convertido en un cuidado estándar, persisten muchas incertidumbres sobre la cantidad ideal y el equilibrio de los aminoácidos individuales, el contenido óptimo de emulsiones de lípidos, y la ingesta óptima de macronutrientes al inicio de la administración de la nutrición intravenosa, y acerca de qué tan rápido se puede aumentar la ingesta de glucosa, proteínas y lípidos en los primeros días después del nacimiento.

Ingesta mineral

Aunque la leche materna se considera la nutrición ideal para los bebés prematuros, no contiene suficientes minerales para el rápido crecimiento óseo que es necesario

Los bebés prematuros corren el riesgo de padecer una enfermedad ósea metabólica que se caracteriza por la desmineralización ósea debido a los bajos depósitos de minerales al nacer, a la limitada ingesta de minerales, al uso de drogas que son perjudiciales para el esqueleto (como diuréticos y corticoides) y, en algunos casos, deficiencia de vitamina D.²¹ En casos severos, puede seguir el raquitismo clínico, y las fracturas pueden ocurrir con trauma mínimo o sin trauma en los bebés más pequeños.

En el pasado, la pobre solubilidad mineral restringía la cantidad de calcio y fósforo agregada a las soluciones parenterales nutricionales. Sin embargo, la disponibilidad de fosfato orgánico mejoró la estabilidad de las soluciones que contienen altas concentraciones de calcio y fosfato orgánico, de tal manera que se pueden lograr las ingestas parenterales de calcio y el fosfato recomendadas.²²

Aunque la leche materna se considera la nutrición ideal para los bebés prematuros, no contiene suficientes minerales para el rápido crecimiento óseo que es necesario en los bebés prematuros, y la ingesta inadecuada de calcio y fosfato en bebés alimentados exclusivamente con leche humana puede contribuir a la enfermedad ósea metabólica. Se recomienda la fortificación de la leche humana con calcio, fosfato y vitamina D,²¹ aunque hay poca evidencia confiable de que esa fortificación tenga un beneficio a largo plazo.²³

Ingesta de proteínas

La cantidad de ingesta de proteínas necesaria para mantener el crecimiento normal varía de acuerdo con la tasa de crecimiento del niño y, por lo tanto, la edad posconcepcional. Tanto los métodos empíricos (observar el efecto de manipular la ingesta de macronutrientes en el crecimiento) como los métodos factoriales (calcular los requerimientos basados en la acreción fetal de los componentes del cuerpo) estiman que es necesaria una ingesta de aminoácidos de al menos 3-3,5 g/kg por día en bebés con extremadamente bajo peso al nacer para lograr retención de nitrógeno y tasas de crecimiento similares a las del feto en el útero.²⁴

Los hallazgos de múltiples estudios demostraron que la administración temprana de aminoácidos intravenosos hasta 3-6 g/kg por día es segura, bien tolerada, y da como resultado un balance de nitrógeno positivo y una tasa mejorada de síntesis de proteínas.¹⁶

Sin embargo, los resultados de los ensayos aleatorizados²⁵ para evaluar el efecto de la ingesta intravenosa de grandes cantidades de proteínas en el crecimiento no son concluyentes, no hay estudios con el suficiente poder para evaluar adecuadamente los resultados tardíos, incluyendo el neurodesarrollo.

Los resultados de los dos ensayos más recientes^{26,27} mostraron efectos opuestos de la alta ingesta de proteínas en el crecimiento de la cabeza y no mostraron efecto en la composición corporal. La mayoría de los estudios son pequeños (n=150 participantes) y las ingestas de proteínas no alcanzaron los niveles objetivo, lo que significa que la diferencia en la ingesta de proteínas entre los grupos control e intervención fue mucho más pequeña de lo previsto.

Del mismo modo, hay pocos datos sobre los resultados del desarrollo neurológico después de altas ingestas de proteínas enterales, aunque los resultados de un metanálisis²⁸ mostraron que las medidas de crecimiento, incluyendo el crecimiento lineal, se mejoraron en niños con bajo peso al nacer (menos de 2,5 kg) que fueron alimentados con fórmula con alto contenido de proteínas.

La variación sustancial en los métodos utilizados para calcular las ingestas nutricionales y el crecimiento

hacen que sea difícil la comparación entre conjuntos de datos publicados y que el meta-análisis sea no fidedigno. Se recomienda actualmente el informe estandarizado de la nutrición neonatal y los resultados de crecimiento (StRoNNG lista de verificación).²⁹

Nuevas formulaciones de lípidos intravenosos

La ingesta de energía en la primera semana después del nacimiento está enormemente afectada por la ingesta de lípidos debido a su alto contenido de energía por unidad de volumen. El retraso en la administración de los lípidos también pueden conducir a la deficiencia de ácidos grasos esenciales.³⁰ El aumento acumulado de la ingesta de lípidos durante las primeras 2 semanas después del nacimiento se asoció con mejoras en el neurodesarrollo al año de edad corregida.³¹

Las tradicionales emulsiones de lípidos a base de soja pueden contribuir al aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias y al estrés oxidativo en los recién nacidos.³² Las nuevas emulsiones de lípidos que contienen aceites de pescado, oliva y coco proporcionan una proporción equilibrada de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 y omega-3 y pueden ser beneficiosas para los bebés prematuros,³³ pero se necesita más evidencia antes de que pueda recomendarse su uso de rutina.

Homeostasis de glucosa

Tasas altas de infusión de glucosa en bebés extremadamente prematuros se asocian con una mayor incidencia de hiperglucemia neonatal y muerte

Los bebés prematuros están en riesgo de hipoglucemia debido a las reservas limitadas de glucógeno y grasa y a la regulación alterada del eje glucosa-insulina. Este riesgo puede continuar por varias semanas después del nacimiento, incluso después de que se establecieron alimentaciones enterales completas.³⁴ Dado que la glucosa es el principal combustible cerebral para bebés recién nacidos, el suministro insuficiente de glucosa en el cerebro puede contribuir a la lesión cerebral.

No se replicaron los primeros informes de una fuerte asociación entre concentraciones repetidas de glucosa en sangre menores de 2-6 mmol/L y el deterioro del desarrollo posterior en recién nacidos muy prematuros^{35,36} y hay poca evidencia de que las intervenciones para mantenerla normo glucemia mejoren los resultados. Sin embargo, se informa que la hipoglucemia neonatal es el único factor de riesgo independiente de resultados adversos del desarrollo en recién nacidos prematuros tardíos.³⁷

La nutrición intravenosa generalmente administra glucosa a una tasa alta, y los bebés prematuros no responden consistentemente con la supresión normal de la producción de glucosa endógena.³⁸ Estos bebés también tienen pequeños volúmenes de tejidos sensibles a la insulina (grasa y músculo) y limitada capacidad secretora de insulina.³⁹ Estos factores se combinan para hacer que la hiperglucemia sea común, con una incidencia tan alta como el 80% en bebés muy prematuros.⁴⁰

Tasas altas de infusión de glucosa en bebés extremadamente prematuros se asocian con una mayor incidencia de hiperglucemia neonatal y muerte.⁴¹ La hiperglucemia también se asocia con resultados adversos que incluyen mortalidad, retinopatía del prematuro y hemorragia intraventricular.⁴²

Si la hiperglucemia per se es la causa de resultados clínicos adversos o es simplemente un marcador de los bebés más pequeños y enfermos sigue siendo incierto, aunque los resultados de estudios en animales sugieren que la relación podría ser causal.⁴³ También es incierto cómo debería tratarse la hiperglucemia, o si las opciones de tratamiento utilizadas comúnmente (disminuir la carga de glucosa intravenosa o administrar insulina) alteran los resultados a corto o a largo plazo.⁴⁴

Aumentar la ingesta de proteínas mientras se reduce la ingesta de glucosa puede reducir la incidencia de

hiperglucemia,⁴⁵ al igual que el aumento de la cantidad de lípidos intravenosos.⁴⁶ Sin embargo, reducir la ingesta excesiva de glucosa podría aumentar el riesgo de hipoglucemia y una ingesta calórica inadecuada, lo que conduce a un crecimiento entrecortado.

El tratamiento con **insulina** electiva temprana en los bebés extremadamente prematuros se ha demostrado que reduce la incidencia de hiperglucemia pero **no mejora los resultados clínicos**.⁴⁷ El tratamiento con insulina de bebés con hiperglucemia redujo las concentraciones de glucosa en sangre y mejoró la ganancia de peso temprana.⁴⁸ Sin embargo, en ambos estudios, se encontró que el tratamiento con insulina **aumenta el riesgo de hipoglucemia**,^{48,49} que a su vez podría aumentar el riesgo de deterioro del neurodesarrollo a largo plazo.³⁵

Olor y sabor

El olor y el gusto también inician procesos metabólicos a través de la secreción de hormonas como insulina y grelina

El papel del olfato y el gusto en el apoyo nutricional de los bebés prematuros ha recibido poca atención, a pesar de la presencia de receptores funcionales del gusto a partir de las 18 semanas de gestación y de la percepción del sabor desde alrededor de las 24 semanas de gestación.⁴⁹ El olfato y el gusto son importantes para el metabolismo eficiente ya que activan la respuesta de fase cefálica y la liberación de hormonas del apetito en la saliva.⁵⁰

El olor y el gusto también inician procesos metabólicos a través de la secreción de hormonas como insulina y grelina.⁵¹ En los adultos, el deterioro en la detección de nutrientes orales está asociado con el aumento de la ingesta de energía y el índice de masa corporal (IMC).⁵² Los bebés prematuros reciben leche a través de un tubo gástrico, **sin oportunidad de oler o saborear**.

Sin embargo, los cambios en la oxigenación tisular del cerebro en respuesta a los olores fueron detectados en bebés nacidos a las 32 semanas de gestación, con respuestas diferenciales a los olores calificados como agradables o desagradables.⁵³

Algunos datos preliminares indican que la provisión de **olor y sabor antes de la alimentación con tubo gástrico** puede disminuir el tiempo para alcanzar alimentaciones enterales completas y alimentación completa por succión, reduciendo la duración de la estancia en el hospital.^{54,55} Si una intervención tan simple mejora la tolerancia a la alimentación, el crecimiento y la salud metabólica en bebés extremadamente prematuros merece más investigación.

Resultados a largo plazo y controversias actuales

• Compensaciones en metabolismo y cognición

El nacimiento prematuro confiere un mayor riesgo de resultados de salud adversos a largo plazo, incluyendo obesidad, hipertensión, y diabetes, ya en la tercera y cuarta décadas de vida.^{56, 57} Este riesgo metabólico está relacionado sustancialmente con el aumento de la adiposidad.

En un estudio de recién nacidos prematuros tardíos, se registró un 182% de aumento en la masa grasa entre el nacimiento y la edad corregida por el término, momento en el que tenían aproximadamente 50% más grasa corporal que los controles nacidos a término.⁵⁸

Esto parece ser debido al desarrollo preservado de la masa grasa pero la disminución de la acumulación de masa magra, particularmente en los varones, se ha atribuido a la ingesta inadecuada de nutrientes entre el nacimiento y la edad corregida por el término.⁵⁹

Los resultados de estudios en lactantes inmaduros (media de 30 semanas de gestación) sugirió que los resultados cognitivos podrían mejorarse a través de una mejor nutrición con una fórmula pretérmino enriquecida.⁶⁰ Sin embargo, los bebés que fueron alimentados con la fórmula enriquecida también habían aumentado la adiposidad y los marcadores de resistencia a la insulina en la infancia.^{61,62}

En una cohorte reciente de recién nacidos prematuros moderados a tardíos, el crecimiento mejorado en la infancia se asoció con una mejor cognición pero con pobres resultados metabólicos a los 8 años; un aumento en la ganancia de peso de una desviación estándar entre el nacimiento y los 4 meses de edad se asoció con una reducción del 20% en el riesgo de un CI bajo pero con un aumento del 27% en el riesgo de sobrepeso u obesidad.⁶³ Estos efectos persistieron hasta los 18 años de edad.

Datos como estos sugieren que podría haber una **compensación** entre los bebés prematuros que reciben una nutrición mejorada para evitar la falta de crecimiento postnatal; a pesar de que una nutrición mejorada da como resultado un mejor crecimiento del cerebro y resultados cognitivos, acelera el aumento de peso y **aumenta el riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares** en etapas más tardías de la vida. Sin embargo, las relaciones causales no están bien establecidas, y es posible que reflejen, en parte, a bebés sanos que toleran la nutrición temprana y mejorada y tiene buenos resultados a largo plazo.

De hecho, los bebés alimentados con leche humana exclusivamente tienen un aumento de peso menos pronunciado que los bebés alimentados con fórmula, pero tienen mejores resultados en las capacidades cognitivas (la llamada paradoja de la lactancia materna).⁶⁴

Por lo tanto, el crecimiento infantil, al menos cuando se evalúa exclusivamente por peso más que por el crecimiento general, que incluiría evaluación de la longitud y el crecimiento de la cabeza, tiene limitaciones como medida de efecto de las intervenciones nutricionales, y se está haciendo un gran esfuerzo para identificar biomarcadores tempranos de importantes resultados funcionales posteriores.¹⁹

Efectos sexuales

Aunque desde hace mucho tiempo se sabe que las niñas y los niños crecen de manera diferente, experimentan diferentes procesos metabólicos y endocrinos, y tienen diferentes resultados cognitivos y de salud, se ha prestado poca atención al potencial de mejorar los resultados después del parto prematuro alimentando a las niñas ya los niños de manera diferente.

Está bien establecido que las injurias perinatales puede dar lugar a diferentes fenotipos de adultos en hombres y mujeres. En estudios en animales de injurias perinatales en una variedad de especies, los machos son más propensos que las hembras a exhibir efectos adversos más tarde en la vida, como deterioro de la función renal, hipertensión, resistencia a la insulina, alteración del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, y crecimiento alterado.⁶⁵

Las razones de esta diferencia específica por sexo en la susceptibilidad a las perturbaciones ambientales tempranas no se comprenden bien, pero podrían incluir un crecimiento más rápido y, por lo tanto, mayores demandas de sustrato en hombres que en mujeres, velocidad de maduración alterada, diferente exposición a esteroides sexuales, y mecanismos epigenéticos específicos por sexo.⁶⁵

Lamentablemente, los hallazgos de la mayoría de los estudios clínicos no se informan por sexo, y la mayoría de los estudios no tienen la potencia adecuada para hacerlo. Sin embargo, hay evidencia limitada de que la composición de leche materna varíe según el sexo de la descendencia, otorgando plausibilidad biológica a la propuesta de que las necesidades nutricionales pueden ser diferentes en niñas y niños.⁶⁶

De los pocos estudios de nutrición temprana en bebés prematuros que informan los resultados para niños y niñas por separado, a los niños que recibieron suplementos nutricionales se les encontró un crecimiento temprano más rápido, mayor masa magra, y mejores resultados del desarrollo neurológico

que a los niños que no recibieron suplementos nutricionales.

Sin embargo, estos beneficios no se vieron en las niñas que recibieron los suplementos. Por el contrario, las niñas que recibieron suplementos eran más propensas a tener una mayor adiposidad y un peor desarrollo neurológico que aquellas que no recibieron suplementos nutricionales.^{8,67-69}

Este patrón diferencial de los efectos nutricionales en niños y niñas también se informó en los bebés prematuros a los que se les dio fórmula pretérmino después del alta hospitalaria^{70,71} así como a los bebés nacidos a término pero pequeños para la edad gestacional a quienes se les dio fórmula enriquecida durante los primeros 6 meses.^{62,72}

Los futuros ensayos clínicos de intervenciones nutricionales deberían tener el poder suficiente para evaluar los efectos nutricionales en niños y niñas por separado, detectar interacciones relacionadas con el sexo, y determinar resultados metabólicos y cardiovasculares, composición corporal y neurodesarrollo a largo plazo.

Papel de la insulina y el IGF-1

La insulina y el IGF-1 tienen un papel importante en el crecimiento fetal y ambos están regulados por la nutrición, particularmente por el suministro de glucosa y aminoácidos.⁷³ La deficiencia de insulina fetal, como en la agenesia pancreática o después de la pancreatectomía experimental,⁷⁴ lleva a la restricción del crecimiento fetal.

Del mismo modo, la mutación homocigótica sin sentido del gen receptor de insulina humana lleva al leprechaunismo, con severa restricción del crecimiento intrauterino y fracaso del crecimiento posnatal,⁷⁵ y la delección de los genes *Igf-1* o *Igf-2* en ratones retardan el crecimiento fetal.⁷⁶

En corderos fetales, el reemplazo de la insulina después de la pancreatectomía restaura el crecimiento fetal, pero la insulina adicional por encima de las concentraciones normales no aumentó más el crecimiento.⁷⁴ Por lo tanto, la insulina es necesaria para el crecimiento fetal normal, pero el suministro nutricional también es importante.

El efecto de la insulina como hormona de crecimiento disminuye durante el período neonatal, aunque el momento de esta transición es menos claro para bebés muy prematuros, y el IGF-1 tiene un papel clave en el crecimiento posnatal como el mediador de crecimiento somático mediado por hormona de crecimiento.⁷⁷ Los ratones sin *Igf-1* tienen un crecimiento posnatal y fetal deficiente,⁷⁸ y los niños con delección parcial de IGF-1 homocigótica tienen un crecimiento deficiente y retraso en el desarrollo.⁷⁹

Las concentraciones plasmáticas de IGF-1 en los recién nacidos muy prematuros son mucho más bajas que en el feto con edad gestacional equivalente.^{79,80} Esta diferencia podría reflejar la ausencia de líquido amniótico que contiene IGF-1 ingerido por el feto o las limitaciones nutricionales posnatales, incluida la reducida ingesta de proteínas.⁸¹

Las bajas concentraciones plasmáticas de IGF-1 en los niños extremadamente prematuros se asoció con pobre crecimiento posnatal, deterioro del neurodesarrollo y retinopatía del prematuro.^{82,83} Las concentraciones plasmáticas de IGF-1 también se reducen con el tratamiento con dexametasona en los bebés prematuros, con efectos negativos sobre el crecimiento.⁸⁴

Estos hallazgos han llevado a intentos de aumentar la insulina circulante y las concentraciones de IGF-1 para mejorar el crecimiento posnatal en los bebés muy prematuros. Las concentraciones plasmáticas de IGF-1 aumentan con el tratamiento con insulina electiva en forma temprana en bebés con muy bajo peso al nacer⁸⁵ pero no mediante un estricto control glucémico con insulina en recién nacidos prematuros con

hiperglucemia.⁴⁷

Una infusión continua de IGF-1 e IGFBP-3 en bebés extremadamente prematuros es seguro en el corto plazo,⁸⁶ pero se necesita investigación adicional para determinar los resultados neonatales y la seguridad a largo plazo.

Suplementos nutricionales después del alta del hospital

Muchos bebés tienen grandes déficits en el crecimiento y en la composición corporal y todavía están mal alimentados cuando se van de alta del hospital. Por lo tanto, ha habido un interés considerable en investigar si estos bebés deberían continuar recibiendo suplementos nutricionales después del alta.

La evidencia limitada de los ensayos aleatorizados sugiere que la fórmula pretérmino (con concentraciones de proteína, energía y micronutrientes múltiples aumentada), pero no la fórmula después del alta (menores incrementos en la energía y proteínas, con micronutrientes variables), mejora el crecimiento en bebés de 12-18 meses, con mayor peso, talla y circunferencia cefálica, en comparación con los bebés que recibieron la fórmula estándar.

Sin embargo, no hay evidencia de mejores resultados de desarrollo y no hay informes de resultados metabólicos posteriores.⁸⁷ De manera similar, la evidencia limitada⁸⁷ que está disponible sugiere que la adición de fortificante después del alta del hospital para bebés amamantados no mejora el crecimiento o el resultado de desarrollo a los 18 meses.

Bebés prematuros de moderados a tardíos

Los bebés nacidos a partir de las 32⁺⁰-36⁺⁶ semanas de gestación son más del 80% de los bebés prematuros en todo el mundo, totalizando alrededor de 13 millones de bebés por año.⁸⁸ Estos bebés por lo tanto, constituyen una proporción mucho mayor de la carga de la atención de la salud relacionada con el parto prematuro que los niños extremadamente prematuros. La mayoría de estos bebés que nacen en países desarrollados sobreviven, pero hay creciente evidencia de que los resultados en el desarrollo y el metabolismo están deteriorados en comparación con los nacidos a término.⁸⁹

A las 34 semanas de gestación, el peso total del cerebro es del 65% del peso del cerebro a las 40 semanas de gestación,⁹⁰ por lo que la nutrición temprana para apoyar el crecimiento del cerebro es fundamental en estos bebés, así como en los nacidos más prematuros. Además, la aparente compensación entre los resultados metabólicos y cognitivos se ve en bebés prematuros moderados a tardíos, no solo en aquellos nacidos muy temprano.⁶³

Los bebés prematuros moderados a tardíos tienen desafíos nutricionales después del nacimiento que son similares a los de los nacidos extremadamente pretérmino. Su succión, deglución, coordinación de la respiración, y motilidad intestinal son inmaduros, lo que a menudo retrasa el suministro de leche materna, y las reservas de glucógeno hepático, que duplican su tamaño entre las 36 y 40 semanas de gestación, son insuficientes para compensar la falta de nutrición enteral.

Sin embargo, a diferencia de los bebés muy prematuros, los bebés prematuros moderados a tardíos a menudo no reciben nutrición suplementaria hasta que esté establecida la alimentación enteral completa con leche materna. La práctica alrededor del soporte nutricional precoz varía ampliamente, lo que refleja una falta de evidencia.⁹¹ No hay datos que respalden la complementación con leche de donantes o con fórmula en forma precoz después del nacimiento, o si esperar hasta que la leche materna esté disponible.

Tampoco hay datos que muestren si la dextrosa al 10% sola es suficiente mientras se espera la leche de la madre o que se tolere la alimentación enteral, a pesar de la inevitable acumulación de déficit de nitrógeno, o si los bebés deberían recibir nutrición parenteral para reducir el catabolismo. Todos estos enfoques son comunes en la práctica clínica. Son necesarios ensayos aleatorizados con potencia

adecuada en forma urgente para informar el enfoque óptimo de la alimentación en bebés prematuros moderados a tardíos.

Uno de los desafíos de proporcionar nutrición a los bebés prematuros moderados a tardíos, y potencialmente una de las razones por las que la variación en la práctica es tan amplia y la evidencia de alta calidad es tan escasa, es que muchos de estos bebés pueden verse y comportarse superficialmente de forma similar a los niños nacidos a término.

Por lo tanto, a menudo hay presión para evitar la medicalización de bebés prematuros tardíos que por otra parte están bien, y los padres y cuidadores a veces tienen puntos de vista fuertes sobre la alimentación. Por ejemplo, algunos padres y cuidadores prefieren dar fórmula infantil por tubo gástrico para evitar la infusión intravenosa, mientras que otros prefieren que el bebé reciba líquidos por vía intravenosa mientras espera la leche materna para evitar la fórmula. No hay evidencia confiable para informar tales decisiones.

Bebés nacidos a término

La lactancia materna es sin duda la mejor nutrición para los bebés.⁹² Los bebés amamantados tienen una incidencia reducida de enfermedades infecciosas, incluyendo gastrointestinales e infecciones respiratorias.⁹³ La lactancia materna también reduce el riesgo de otitis media, eccema atópico, muerte súbita de la infancia y, posiblemente, rinitis alérgica en la infancia.^{92,93}

Sin embargo, en contraste con los datos observacionales, los datos de seguimiento a largo plazo del ensayo aleatorizado PROBIT^{94,95} no mostraron ningún efecto de la lactancia materna en el IMC, el asma, la alergia o la mortalidad en la infancia. No hay evidencia de un efecto protector de la lactancia materna sobre la presión arterial o la resistencia a la insulina.⁹⁶

La lactancia materna es biológicamente posible para la mayoría de las mujeres y niños. Sin embargo, en algunas situaciones raras, la lactancia materna no es posible o presenta un riesgo de daño del niño. El VIH materno es una contraindicación relativa para amamantamiento (cuando la alimentación de reemplazo es aceptable, factible, asequible, sostenible y segura).⁹⁷

Algunas medicaciones maternas, como antineoplásicos, también pueden transmitirse a través de la leche materna en concentraciones que son peligrosas para el bebé. Los niños con enfermedades metabólicas raras, como la galactosemia, necesitan alimentarse con una fórmula específica para evitar complicaciones potencialmente fatales.

Las fórmulas infantiles están diseñadas para imitar la leche materna tanto como sea posible. Se realizaron investigaciones para identificar varios aditivos nutritivos para fórmulas infantiles tales como carbohidratos de bajo índice glucémico, que no tenían efecto beneficioso sobre la glucemia.⁹⁸

La evidencia de los beneficios de los **ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga** suplementarios es heterogénea, sin beneficios claros para el crecimiento, en los resultados cognitivos o visuales en bebés nacidos a término o pretérmino, aunque parece haber una reducción del riesgo de alergia en etapas posteriores de la vida.⁹⁹

Esta observación está apoyada por la evidencia de una interacción nutriente-gen, con un marcado beneficio en niños que tienen el genotipo FADS (gen de desaturasa de ácidos grasos),¹⁰⁰ que causa una baja síntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de los precursores endógenos.

Se demostró que alterar la composición de macronutrientes que tiene la fórmula confiere un gran efecto sobre los resultados metabólicos. En un gran ensayo controlado aleatorizado¹⁰¹ con bebés nacidos a término que fueron alimentados con fórmula infantil y fórmula de seguimiento con un menor contenido de proteína (1,77g proteína/100 Kcal y 2,2g proteína/100 Kcal, respectivamente, es decir, más cerca de la

composición de la leche materna) o un alto contenido de proteína (2,9 g de proteína/100 Kcal y 4,4g proteína/100 Kcal, respectivamente), el puntaje Z de peso para la talla a los 2 años de edad fue mayor en el grupo de bebés que recibieron fórmula con alto contenido de proteína, lo que se traduce en un IMC más alto y un aumento del riesgo de obesidad de 2,4 veces a los 6 años de edad.¹⁰²

El aumento de la masa grasa fue visceral, en lugar de subcutáneo, lo que indica que podría haber consecuencias metabólicas a medida que estos niños envejecen.¹⁰³ Es importante destacar que los niños que recibieron la fórmula con bajo contenido de proteínas como lactantes no mostraron una disminución en el rendimiento intelectual a los 8 años de edad y rindieron de manera similar a los niños que no fueron aleatorizados y fueron amamantados.¹⁰⁴

Los hallazgos de estudios experimentales¹⁰⁵ en ratones demostraron que la reformulación de los sustitutos de la leche de modo que los lípidos estén contenidos en gotas más grandes más análogas a las que se ven en la leche materna, en lugar de las pequeñas gotitas de lípidos características de la leche de fórmula, redujo la acumulación de grasa en un 30% y evitó la obesidad adulta asociada con una dieta post-destete al estilo occidental. También se encontró que la fórmula modificada mejora el rendimiento en las tareas de memoria a corto plazo.¹⁰⁶

Del mismo modo, podría ser beneficioso modificar la estructura de triacilglicerol en la fórmula para parecerse más a la de la leche humana. El triacilglicerol es una fuente importante de energía tanto en la leche materna como en la fórmula. Alrededor del 25% de los ácidos grasos son palmitato, predominantemente (70%) en la posición media (sn-2) en la estructura del glicerol.

En la leche de vaca y en la fórmula, el palmitato predomina en las posiciones sn-1 y sn-3, donde es hidrolizado por la lipasa pancreática. Una fórmula que contiene un triacilglicerol sintético con el 50% del palmitato en la posición sn-2 llevó a heces más suaves (las heces más duras son más comunes en lactantes alimentados con fórmula), a un aumento de las bifidobacterias fecales y a un aumento del contenido mineral óseo de todo el cuerpo.¹⁰⁷

Todos estos estudios sugieren que la composición de la fórmula puede modificarse de forma que pueda mejorar los resultados metabólicos, aunque la lactancia materna, siempre que sea posible, sigue siendo el enfoque óptimo para la nutrición del bebé recién nacido.

Conclusiones y orientaciones futuras

Aunque se ha aprendido mucho sobre nutrición neonatal, todavía queda mucho por hacer, como se establece claramente en el Proyecto Pre-B.^{10,19} Los avances en nutrición de bebés de todas las edades gestacionales requerirán una evaluación continua de resultados metabólicos y del neurodesarrollo a largo plazo así como de los efectos a corto plazo sobre el crecimiento y la composición corporal.

Mensajes clave

- El nacimiento pretérmino es una emergencia nutricional.
- La leche materna es el alimento óptimo para todos los niños y comúnmente se suplementa para sostener el crecimiento en bebés muy prematuros.
- El rápido crecimiento temprano se asocia con mejores resultados cognitivos en niños prematuros a expensas de resultados metabólicos adversos; la nutrición óptima en etapas tempranas puede disminuir esta compensación.
- El objetivo de las estrategias neonatales debería ser optimizar los resultados de neurodesarrollo más que el crecimiento solamente.
- Sin embargo, no hay suficientes datos de alta calidad para estar seguro de las ingestas óptimas de macro nutrientes en bebés prematuros.
- Hay una escasez de evidencia de alta calidad acerca de la mejor forma de alimentar a los bebés prematuros moderados a tardíos

Panel: Puntos prácticos para la alimentación de bebés muy prematuros

- Comenzar la nutrición parenteral, incluyendo aminoácidos y lípidos, dentro de las primeras 24hs luego del nacimiento.
- Considerar las soluciones iniciales de nutrición parenteral con alta concentración de nutrientes para proveer nutrición temprana con un ingreso limitado de fluidos.
- Objetivo de ingreso de aminoácidos de 5-5g/kg por día.
- La lactancia materna es lo mejor para todos los niños pero la lactancia materna sola podría no lograr el crecimiento recomendado.
- La evaluación del crecimiento debería incluir talla, circunferencia cefálica, y peso.
- Los ingresos nutricionales deberían calcularse utilizando una referencia de composición nutricional estandarizada.
- Los suplementos luego del alta del hospital pueden acelerar el crecimiento en el primer año de vida después del nacimiento, pero no hay evidencia de que mejoren los resultados cognitivos o metabólicos tardíos.

Comentario:

La nutrición de los recién nacidos pretérmino continúa siendo un desafío a pesar de los recientes avances. Los bebés prematuros, sobre todo los extremadamente pretérmino, presentan altas demandas de nutrientes y muchas veces es común la falta de crecimiento.

Las nuevas recomendaciones incluyen incrementar el suministro proteico, mejorar las formulaciones de los lípidos parenterales y proporcionar suplementos minerales mientras se estimula la lactancia materna. Sin embargo, falta evidencia de alta calidad sobre los riesgos y beneficios de esta estrategia.

Se necesitan nuevos estudios orientados a evaluar la mejor alimentación tanto en bebés extremadamente prematuros como en los prematuros moderados a tardíos, no solo considerando el crecimiento, sino los resultados metabólicos, cognitivos y del neurodesarrollo a largo plazo.

Resumen y comentario objetivo: Dra. Alejandra Coarasa

Referencias bibliográficas

- 1 Villar J, Giuliani F, Fenton TR, et al. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet* 2016; 387: 844–45.
- 2 Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD000503.
- 3 Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent ecrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD001970.
- 4 Brown JV, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 5: CD000343.
- 5 Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 85–91.
- 6 Bauer J, Gerss J. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. *Clin Nutr* 2011; 30: 215–20.
- 7 Ip S, Chung M, Raman G, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess* 2007; 153: 1–186.

- 8 Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* 1998; 317: 1481–87.
- 9 Isaacs EB, Fischl BR, Quinn BT, Chong WK, Gadian DG, Lucas A. Impact of breast milk on intelligence quotient, brain size, and White matter development. *Pediatr Res* 2010; 67: 357–62.
- 10 Raiten DJ, Steiber AL, Hand RK. Executive summary: evaluation of the evidence to support practice guidelines for nutritional care of preterm infants-the Pre-B Project. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 599S–605S.
- 11 Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr* 2010; 156: 562–67 e1.
- 12 Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, et al. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *J Pediatr* 2013; 163: 1592–95 e1.
- 13 Ng DV, Brennan-Donnan J, Unger S, et al. How close are we to achieving energy and nutrient goals for very low birth weight infants in the first week? *JPEN* 2015; published online July 9.
DOI:10.1177/0148607115594674.
- 14 Cormack BE, Bloomfield FH. Increased protein intake decreases postnatal growth faltering in ELBW babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F399–404.10.
- 15 Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) supported by the European Society of Paediatric Research *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41 (suppl 2): S1–87.
- 16 Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, et al. Safety and efficacy of early parenteral lipid and high-dose amino acid administration to very low birth weight infants. *J Pediatr* 2013; 163: 638–44 e1–5.
- 17 Lapillonne A, Kermorvant-Duchemin E. A systematic review of practice surveys on parenteral nutrition for preterm infants. *J Nutr* 2013; 143: 2061S–65S.
- 18 Corpeleijn WE, Vermeulen MJ, van den Akker CH, van Goudoever JB. Feeding very-low-birth-weight infants: our aspirations versus the reality in practice. *Ann Nutr Metab* 2011; 58 (suppl 1): 20–29.
- 19 Raiten DJ, Steiber AL, Carlson SE, et al. Working group reports: evaluation of the evidence to support practice guidelines for nutritional care of preterm infants-the Pre-B Project. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 648S–78S.
- 20 Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, et al. Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants—it is time to change the composition of the early parenteral nutrition. *PLoS One* 2013; 8: e72880.
- 21 Mimouni FB, Mandel D, Lubetsky R, Senterre T. Calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D requirements of the preterm infant. In: Koletzko B, ed. *Nutritional care of preterm infants: scientific basis and practical guidelines*. Basel: S. Karger AG, 2014: 140–51.
- 22 Ribeiro Dde O, Lobo BW, Volpato NM, da Veiga VF, Cabral LM, de Sousa VP. Influence of the calcium concentration in the presence of organic phosphorus on the physicochemical compatibility and stability

of all-in-one admixtures for neonatal use. *Nutr J* 2009; 8: 51.

23 Brown JV, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 5: CD000343.

24 Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab* 2011; 58 (suppl 1): 8–18.

25 Osborn DA, Bolisetty S, Jones LJ, Sinn JKH. Systematic review of higher versus lower amino acid intake in parenteral nutrition for newborn infants. *J Paediatr Child Health* 2016; 52 (suppl 2): 58.

26 Uthaya S, Liu X, Babalis D, et al. Nutritional evaluation and optimisation in neonates: a randomized, double-blind controlled trial of amino acid regimen and intravenous lipid composition in preterm parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 1443–52.

27 Morgan C, McGowan P, Herwitker S, Hart AE, Turner MA. Postnatal head growth in preterm infants: a randomized controlled parenteral nutrition study. *Pediatrics* 2014; 133: e120–28.

28 Fenton TR, Premji SS, Al-Wassia H, Sauve RS. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD003959.

29 Cormack BE, Embleton ND, van Goudoever JB, Hay WW Jr, Bloomfield FH. Comparing apples with apples: it is time for standardized reporting of neonatal nutrition and growth studies. *Pediatr Res* 2016; 79: 810–20.

30 Lapillonne A, Eleni dit Trolli S, Kermorvant-Duchemin E. Postnatal docosahexaenoic acid deficiency is an inevitable consequence of current recommendations and practice in preterm infants. *Neonatology* 2010; 98: 397–403.

31 dit Trolli SE, Kermorvant-Duchemin E, Huon C, Bremond-Gignac D, Lapillonne A. Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants. *Early Hum Dev* 2012; 88 (suppl 1): S25–29.

32 Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *JPEN* 2006; 30: 351–67.

33 Kapoor V, Glover R, Malviya MN. Alternative lipid emulsions versus pure soy oil based lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12: CD009172.

34 Mola-Schenzle E, Staffler A, Klemme M, et al. Clinically stable very low birthweight infants are at risk for recurrent tissue glucose fluctuations even after fully established enteral nutrition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: F126–31.

35 Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 1988; 297: 1304–08.

36 Tin W, Brunskill G, Kelly T, Fritz S. 15-year follow-up of recurrent “hypoglycemia” in preterm infants. *Pediatrics* 2012; 130: e1497–503.

37 Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, de Winter AF, Reijneveld SA, Bos AF. Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm-born children. *Pediatrics* 2012; 130: e265–72.

38 Sunehag A, Gustafsson J, Ewald U. Very immature infants (< or = 30 Wk) respond to glucose infusion with incomplete suppression of glucose production. *Pediatr Res* 1994; 36: 550–55.

39 Mitanchez-Mokhtari D, Lahlou N, Kieffer F, Magny JF, Roger M, Voyer M. Both relative insulin resistance and defective islet beta-cell processing of proinsulin are responsible for transient

hyperglycemia in extremely preterm infants. *Pediatrics* 2004;113: 537–41.

40 Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: cohort analyses of the NIRTURE study. *J Pediatr* 2010; 157: 715–19 e1–3.

41 Stensvold HJ, Strommen K, Lang AM, et al. Early enhanced parenteral nutrition, hyperglycemia, and death among extremely low-birth-weight infants. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 1003–10.

42 Alexandrou G, Skiold B, Karlen J, et al. Early hyperglycemia is a risk factor for death and white matter reduction in preterm infants. *Pediatrics* 2010; 125: e584–e91.

43 Alsweiler JM, Harding JE, Bloomfield FH. Neonatal hyperglycaemia increases mortality and morbidity in preterm lambs. *Neonatology* 2013; 103: 83–90.

44 Bottino M, Cowett RM, Sinclair JC. Interventions for treatment of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: CD007453.

45 Alsweiler JM, Weston AF, Bloomfield FH. The effect of a change in parenteral nutrition on the incidence of neonatal hyperglycaemia. *J Paediatr Child Health* 2010; 46 (suppl 1): 28.

46 Drenckpohl D, McConnell C, Gaffney S, Niehaus M, Macwan KS. Randomized trial of very low birth weight infants receiving higher rates of infusion of intravenous fat emulsions during the first week of life. *Pediatrics* 2008; 122: 743–51.

47 Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, et al. Early insulin therapy in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2008;359: 1873–84.

48 Alsweiler JM, Harding JE, Bloomfield FH. Tight glycemic control with insulin in hyperglycemic preterm babies: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2012; 129: 639–47.

49 Lipchock SV, Reed DR, Mennella JA. The gustatory and olfactory systems during infancy: implications for development of feeding behaviors in the high-risk neonate. *Clin Perinatol* 2011; 38: 627–41.

50 Zolotukhin S. Metabolic hormones in saliva: origins and functions. *Oral Dis* 2013; 19: 219–29.

51 Teff KL. How neural mediation of anticipatory and compensatory insulin release helps us tolerate food. *Physiol Behav* 2011;103: 44–50.

52 Stewart JE, Feinle-Bisset C, Golding M, Delahunty C, Clifton PM, Keast RS. Oral sensitivity to fatty acids, food consumption and BMI in human subjects. *Br J Nutr* 2010; 104: 145–52.

53 Bartocci M, Winberg J, Ruggiero C, Bergqvist LL, Serra G, Lagercrantz H. Activation of olfactory cortex in newborn infants after odor stimulation: a functional near-infrared spectroscopy study. *Pediatr Res* 2000; 48: 18–23.

54 Yildiz A, Arikan D, Gozum S, Tastekin A, Budancamanak I. The effect of the odor of breast milk on the time needed for transition from gavage to total oral feeding in preterm infants. *J Nurs Scholarsh* 2011; 43: 265–73.

55 Beker F, Opie G, Noble E, Jian Y, Bloomfield FH. Smell and taste to improve nutrition in very preterm infants: a randomized controlled pilot trial. *Neonatology* 2017; 111: 260–66.

56 Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Risk of hypertension among young adults who were born preterm: a Swedish national study of 636000 births. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 797–803.

57 Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Risk of diabetes among young adults born preterm in Sweden. *Diabetes Care* 2011;34: 1109–13.

58 Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012; 130: e640–49.

59 Simon L, Frondas-Chauty A, Senterre T, Flamant C, Darmaun D, Roze JC. Determinants of body composition in preterm infants at the time of hospital discharge. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 98–104.

60 Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM. A randomised multicentre study of human milk versus formula and later development in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994; 70: F141–46.

61 Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003; 361: 1089–97.

62 Singhal A, Kennedy K, Lanigan J, et al. Nutrition in infancy and long-term risk of obesity: evidence from 2 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1133–44.

63 Belfort MB, Gillman MW, Buka SL, Casey PH, McCormick MC. Preterm infant linear growth and adiposity gain: trade-offs for later weight status and intelligence quotient. *J Pediatr* 2013; 163: 1564–69, e2.

64 Roze JC, Darmaun D, Boquien CY, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open* 2012; 2: e000834.

65 Aiken CE, Ozanne SE. Sex differences in developmental programming models. *Reproduction* 2013; 145: R1–13.

66 Stam J, Sauer PJ, Boehm G. Can we define an infant's need from the composition of human milk? *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 521S–28S.

67 Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet* 2001; 357: 413–19.

68 Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation* 2004; 109: 1108–13.

69 van den Akker CH, te Braake FW, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB. Observational outcome results following a randomized controlled trial of early amino acid administration in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 714–19.

70 Cooke RJ, Embleton ND, Griffin IJ, Wells JC, McCormick KP. Feeding preterm infants after hospital discharge: growth and development at 18 months of age. *Pediatr Res* 2001; 49: 719–22.

71 Cooke RJ, McCormick K, Griffin IJ, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: effect of diet on body composition. *Pediatr Res* 1999; 46: 461–64.

72 Morley R, Fewtrell MS, Abbott RA, Stephenson T, MacFadyen U, Lucas A. Neurodevelopment in children born small for gestational age: a randomized trial of nutrient-enriched versus standard formula and comparison with a reference breastfed group. *Pediatrics* 2004; 113: 515–21.

73 Oliver MH, Harding JE, Breier BH, Gluckman PD. Fetal insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-II are regulated differently by glucose or insulin in the sheep fetus. *Reprod Fertil Dev* 1996; 8(1): 167–72.

74 Fowden AL, Hughes P, Comline RS. The effects of insulin on the growth rate of the sheep fetus during late gestation. *Q J Exp Physiol* 1989; 74: 703–14.

- 75 Krook A, Brueton L, O'Rahilly S. Homozygous nonsense mutation in the insulin receptor gene in infant with leprechaunism. *Lancet* 1993; 342: 277–78.
- 76 Fowden AL. The insulin-like growth factors and feto-placental growth. *Placenta* 2003; 24: 803–12.
- 77 Yumani DFJ, Lafeber HN, van Weissenbruch MM. Dietary proteins and IGF I levels in preterm infants: determinants of growth, body composition, and neurodevelopment. *Pediatr Res* 2015; 77: 156–63.
- 78 Wang J, Zhou J, Powell-Braxton L, Bondy C. Effects of IGF1 gene deletion on postnatal growth patterns. *Endocrinology* 1999; 140: 3391–94.
- 79 Hellstrom A, Ley D, Hansen-Pupp I, et al. Insulin-like growth factor 1 has multisystem effects on foetal and preterm infant development. *Acta Paediatrica* 2016; 105: 576–86.
- 80 Hansen-Pupp I, Hovel H, Hellstrom A, et al. Postnatal decrease in circulating insulin-like growth factor-I and low brain volumes in very preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1129–35.
- 81 Smith WJ, Underwood LE, Keyes L, Clemmons DR. Use of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein measurements to monitor feeding of premature infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3982–88.
- 82 Hellstrom A, Engstrom E, Hard AL, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003; 112: 1016–20.
- 83 Hansen-Pupp I, Hovel H, Lofqvist C, et al. Circulatory insulin-like growth factor-I and brain volumes in relation to neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Pediatr Res* 2013; 74: 564–69.
- 84 Bloomfield FH, Knight DB, Breier BH, Harding JE. Growth restriction in dexamethasone-treated preterm infants may be mediated by reduced IGF-I and IGFBP-3 plasma concentrations. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 235–42.
- 85 Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Frystyk J, et al. Early elective insulin therapy can reduce hyperglycemia and increase insulin-like growth factor-I levels in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2007; 151: 611–17.
- 86 Ley D, Hansen-Pupp I, Niklasson A, et al. Longitudinal infusion of a complex of insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in five preterm infants: pharmacokinetics and short-term safety. *Pediatr Res* 2013; 73: 68–74.
- 87 Young L, Morgan J, McCormick FM, McGuire W. Nutrient-enriched formula versus standard term formula for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD004696.
- 88 Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379: 2162–72.
- 89 Blencowe H, Lee AC, Cousens S, et al. Preterm birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res* 2013; 74 (suppl 1): 17–34.
- 90 Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol* 2006; 30: 81–88.
- 91 Blackwell MT, Eichenwald EC, McAlmon K, et al. Interneonatal intensive care unit variation in growth

rates and feeding practices in healthy moderately premature infants. *J Perinatol* 2005; 25: 478–85.

92 Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016; 387: 475–90.

93 Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, et al. Promotion of breastfeeding intervention trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA* 2001; 285: 413–20.

94 Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ* 2007; 335: 815.

95 Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, et al. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1717–21.

96 Martin RM, Patel R, Kramer MS, et al. Effects of promoting longer-term and exclusive breastfeeding on cardiometabolic risk factors at age 11.5 years: a cluster-randomized, controlled trial. *Circulation* 2014; 129: 321–29.

97 WHO. Guidelines on HIV and infant feeding. Principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence. 2010.

http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241599535/en/ (accessed July 1, 2016).

98 Fleddermann M, Rauh-Pfeiffer A, Demmelmair H, Holdt L, Teupser D, Koletzko B. Effects of a follow-on formula containing isomaltulose (palatinose) on metabolic response, acceptance, tolerance and safety in infants: a randomized-controlled trial. *PLoS One* 2016; 11: e0151614.

99 Koletzko B, Boey CC, Campoy C, et al. Current information and Asian perspectives on long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation, and infancy: systematic review and practice recommendations from an early nutrition academy workshop. *Ann Nutr Metab* 2014; 65: 49–80.

100 Morales E, Bustamante M, Gonzalez JR, et al. Genetic variants of the FADS gene cluster and ELOVL gene family, colostrums LC-PUFA levels, breastfeeding, and child cognition. *PLoS One* 2011;6: e17181.

101 Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1836–45.

102 Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2014;

99: 1041–51.

103 Gruszfeld D, Weber M, Gradowska K, et al. Association of early protein intake and pre-peritoneal fat at five years of age: Follow-up of a randomized clinical trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 824–832.

104 Escribano J, Luque V, Canals-Sans J, et al. Mental performance in 8-year-old children fed reduced protein content formula during the 1st year of life: safety analysis of a randomised clinical trial. *Br J Nutr* 2016; 22: 1–9.

105 Baars A, Oosting A, Engels E, et al. Milk fat globule membrane coating of large lipid droplets in the diet of young mice prevents body fat accumulation in adulthood. *Br J Nutr* 2016; 115: 1930–37.

106 Schipper L, van Dijk G, Broersen LM, et al. A postnatal diet containing phospholipids, processed to yield large, phospholipid-coated lipid droplets, affects specific cognitive behaviors in healthy male mice. *J Nutr* 2016; 146: 1155–61.

107 Yao M, Lien EL, Capeding MR, et al. Effects of term infant formulas containing high sn-2 palmitate with and without oligofructose on stool composition, stool characteristics, and bifidogenicity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 440–48.

