

# Nutrición Temprana para la Salud a Corto y Largo Plazo. El Consenso Venezolano de Nutrición Pediátrica.



Con la participación de:



## PRÓLOGO

Las Enfermedades Crónicas Relacionadas con la Nutrición (ECRN), entre las que se encuentran las patologías cardio y cerebro vasculares, diabetes y cáncer, se encuentran en los primeros lugares de causas de mortalidad en el mundo. En Venezuela, son responsables de aproximadamente el 50% de la mortalidad general de la población. La Organización Mundial de la Salud estima que durante la próxima década, este grupo de enfermedades aumentará su letalidad en un 17%. Ante este panorama, el trabajo de prevención es una tarea de salud pública de primordial importancia. Sin embargo, las estrategias de prevención de las ECRN no fueron contempladas dentro de las metas de los Objetivos del Milenio.

Estudios epidemiológicos en varios países alrededor del mundo han aportado suficiente evidencia para establecer una relación entre las condiciones tempranas de vida de un niño con su subsecuente riesgo de desarrollar o no, una o varias ECRN. De forma importante, estos estudios han logrado establecer aproximaciones de riesgo para el desarrollo subsecuente ECRN, aún dentro de lo que es actualmente considerado como el rango de desarrollo normal del niño.

En este momento la humanidad está evolucionando en ambientes totalmente nuevos. Estos ambientes incluyen alimentos con una densidad nutricional muy rica, dietas de macro y micro nutrientes usualmente desbalanceadas, sedentarismo, trabajo en ambientes nuevos (ej. luz artificial), nuevas presiones sociales y aún cambios en el ambiente simbiótico. Por lo tanto, en muchos casos, los seres humanos estamos desadaptados a estos nuevos ambientes y condiciones, con los cuales no nos habíamos confrontado antes en el proceso evolutivo. Esta condición de adaptación precaria (o desadaptación) nos coloca en una posición muy vulnerable en lo que respecta a nuestra salud.

Es por esto que el entendimiento y posible manejo de las ECRN no pueden basarse en modelos médicos previos. A diferencia de los modelos de enfermedad infecciosa, en la cual un individuo permanece sano hasta que se manifiesta de forma evidente una

enfermedad, las ECRN se desarrollan a lo largo del curso de la vida. Por lo tanto, se requiere tener una aproximación y cambio de paradigma médico. Esta necesidad ha llevado a tratar de entender los Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad (ODSE).

En este contexto, la compañía ASPEN en Venezuela decidió apoyar a la Sociedad Venezolana de Pediatría y Puericultura en el desarrollo del II Consenso de Nutrición Pediátrica: *“Influencia de la nutrición temprana en la salud a corto y largo plazo”*. Al tener este consenso una aproximación compleja, se decidió, de forma acertada, invitar a participar a otras sociedades y asociaciones relacionadas con el tema de las ECRN: Sociedades Venezolanas de Cardiología, Endocrinología, Oncología; Asociación Venezolana de Aterosclerosis; ASCARDIO y Fundación del Corazón. Cada una de estas instituciones profesionales ha colaborado de forma ardua y desinteresada para elaborar los capítulos respectivos referentes a su especialidad. Las conclusiones y recomendaciones que se hacen en cada una de estos capítulos tienen una importancia enorme para empezar a elaborar una cultura de prevención de las ECRN desde las primeras etapas de la vida.

Esperamos que este libro pueda ser del interés de todos aquellos profesionales de la salud que estén interesados en comprender de manera seria y con la mejor evidencia científica disponible al momento, las importantes repercusiones de la influencia temprana de la nutrición sobre la salud de un individuo a corto y largo plazo.

**Rafael Quevedo MD, MSc., Ph.D.**

Director Médico ASPEN Pharma S.A. y ASPEN Venezuela C.A.

## PREFACIO

De nuevo la alianza institucional entre la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (SVPP) y Aspen Pharma, empresa que apoya la educación médica continua, nos permite poner a disposición del gremio médico este segundo consenso sobre nutrición temprana y su relación con enfermedades de la niñez y del adulto. Un selecto grupo de profesionales expertos con alta competencia en el área nutricional, cardiovascular, endocrinológica, pediátrica, oncológica y docente, han hecho un gran trabajo que ha permitido poner a su disposición este documento basado en las evidencias disponibles, así como en la experiencia profesional de sus autores, lo que le asegura calidad científica de primera línea.

Son bien conocidas la importancia de la transición alimentaria y la rápida urbanización que ha incidido en los estilos de vida de alto riesgo para este tipo de enfermedades, así como la relevancia de la alimentación adecuada en los primeros 1000 días y su relación con la programación fetal y posnatal temprana y el riesgo de sobrepeso y obesidad, que es un factor fundamental para evitar la obesidad del adulto, considerada actualmente la enfermedad crónica relacionada con la nutrición, más frecuente en el mundo.

Los patrones de alimentación adecuada tienen alta influencia sobre la expresión de susceptibilidad a enfermedades crónicas, de ahí la importancia de fomentar la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses y complementaria hasta los dos años, convencidos de que la leche humana disminuye el riesgo de sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial, cifras altas de LDL en adultos y menor tendencia a Diabetes tipo 2. Los factores nutricionales pueden actuar como modeladores de autoinmunidad y favorecer la aparición de diabetes, así como está demostrada la relación entre aparición de cáncer en adultos con susceptibilidad genética, patrones de alimentación inadecuados y exposición ambiental.

Todo esto resalta la importancia de que como pediatras, obstetras, médicos de atención primaria, y en definitiva todos los proveedores de salud, incentivemos la pesquisa de factores de

riesgo en forma temprana, especialmente en niños con antecedentes familiares de hipertensión, obesidad, cáncer, diabetes, y de esta manera asegurar mayor calidad de vida a nuestros pacientes. Estamos seguros de que este nuevo consenso, que complementa al anterior, servirá de documento fundamental para el fomento de una nutrición adecuada en la niñez temprana y de hábitos que se conviertan en factores protectores de las enfermedades del adulto.

Desde la SVPP, nuestro agradecimiento a Aspen Pharma por su apoyo y a este grupo de expertos que hicieron posible lograr en tiempo récord un consenso de tan alta calidad científica y de gran utilidad para nuestra práctica médica diaria.

**Armando Arias Gómez**  
Presidente de SVPP

## ÍNDICE

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	9
LOS ORÍGENES DEL DESARROLLO DE LA SALUD Y DE LA ENFERMEDAD EN VENEZUELA (DEVELOPMENTAL ORIGINS OF HEALTH AND DISEASE IN VENEZUELA) Mercedes López-Blanco, Livia Machado, Ana López, Marianella Herrera Cuenca.	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	29
CRECIMIENTO, NUTRICIÓN TEMPRANA EN EL NIÑO Y RIESGO DE OBESIDAD (GROWTH, EARLY CHILD NUTRITION AND RISK OF OBESITY) Coromoto Macías Tomei, Marianella Herrera Hernández, Mariana Mariño Elizondo, Daniela Useche.	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	59
CRECIMIENTO, NUTRICIÓN TEMPRANA Y RIESGO DE DIABETES Y SÍNDROME METABÓLICO (GROWTH, EARLY CHILD NUTRITION AND RISK OF DIABETES AND METABOLIC SYNDROME) Joalice Villalobos, María Esperanza Velásquez, Ángela Farías, Anabel Mejías.	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	83
CRECIMIENTO Y NUTRICIÓN EN LA INFANCIA Y RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA ADULTEZ (GROWTH AND NUTRITION IN CHILDREN AND CARDIOVASCULAR DISEASE RISK IN ADULTHOOD) Alberto José García González, Nedina Coromoto Méndez, María Isabel Ramos, María Elena Villalobos, Iván Soltero, Ramón José Aguilar Vásquez.	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	121
DIETA, ESTADO NUTRICIONAL Y RIESGO DE CÁNCER (DIET, NUTRITION AND CÁNCER RISK) Emilia Mora G, Filomena Moschella, Dianora Navarro, Eibys Reyes, Maurielkys Vargas.	

II Consenso Venezolano de  
Nutrición Temprana para la Salud a Corto y Largo Plazo  
Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría  
Responsable o coordinadora general: Dra. Coromoto Tomei  
Patrocinante Aspen Pharma, S.A

Editado por: TIPS Imagen y Comunicación 1967 C.A.  
Diagramación: TIPS Imagen y Comunicación 1967 C.A.  
Impreso por: Graficas Lauki C.A  
ISBN: 978-980-7136-11-2  
Hecho el depósito de Ley  
Depósito legal: fi25220146183380

Impreso en Caracas, Venezuela  
Fecha de Publicación: noviembre 2014

# LOS ORÍGENES DEL DESARROLLO DE LA SALUD Y DE LA ENFERMEDAD EN VENEZUELA (DEVELOPMENTAL ORIGINS OF HEALTH AND DIS- EASE IN VENEZUELA)

**Mercedes López-Blanco (1), Livia Machado (2), Ana López (3), Mari-  
anella Herrera Cuenca (4).**

(1)Pediatra. Grupo de Transición Alimentaria y Nutricional. Fundación Bengoa. Profesor Titular (jubi-  
lada). Departamento de Procesos Biológicos y Bioquímicos. Universidad Simón Bolívar. Caracas.

(2)Pediatra Nutrólogo. Departamento de Pediatría Hospital IVSS Dr. Domingo Luciani. Presidente  
Capítulo Pediatría. Sociedad de Cardiología Preventiva. Caracas.

(3)Pediatra Nutrólogo. Grupo de Transición Alimentaria y Nutricional Bengoa. Servicio de Nutrición,  
Crecimiento y Desarrollo. Hospital de Niños J.M. de Los Ríos. Caracas.

(4)Médico Nutrólogo. Centro de Estudios de Desarrollo (CENDES). Universidad Central de Venezuela  
(UCV). Grupo de Transición Alimentaria y Nutricional. Fundación Bengoa. Caracas.

**Autor Corresponsal:**

Mercedes López de Blanco

**Dirección:** Fundación Bengoa. 8va Transversal. Quinta Pacairigua. Urb. Altamira. Caracas 1060.

**Teléfonos:**+584143250712

**Correo electrónico:** checheta75@gmail.com

**Título Abreviado:** La salud y la enfermedad en Venezuela

## RESUMEN

La Transición Alimentaria Nutricional acelerada que ha ocurrido en Venezuela producto de la rápida urbanización ha generado cambios en los estilos de vida: sedentarismo y modificaciones de la dieta tradicional. La población del país es de alto riesgo: alto porcentaje de embarazo en adolescentes, aumento de la mortalidad materna e infantil, alta prevalencia de peso bajo al nacer, incremento de morbilidad por enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición y baja práctica de lactancia materna exclusiva. En Venezuela prevalece la doble carga nutricional: sobrepeso y desnutrición. Existen nichos obesogénicos definidos y estilos de vida que conducen a la obesidad y sus comorbilidades. Los Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad (ODSE) y la programación fetal y posnatal temprana (los primeros 1.000 días) son determinantes, a través de mecanismos epigenéticos que alteran la actividad génica sin cambiar la secuencia del ADN y conducen a modificaciones con transmisión transgeneracional. Hipótesis propuestas: alimentación materna sub-óptima (composición corporal materna alterada, dieta materna hipocalórica, inadecuada transferencia placentaria); excesivo aporte calórico intrauterino; crecimiento acelerado postnatal. Recomendaciones: optimizar estado nutricional pre y postconcepcional, la ganancia de peso gestacional y promover el control prenatal temprano; prevención del embarazo precoz; promover la lactancia materna exclusiva el primer semestre y complementaria hasta los 2 años; evitar crecimiento compensatorio acelerado; considerar la doble carga de la malnutrición en programas de intervención nutricional que deben ser individualizados y nunca masivos; promover la actividad física y las comidas en familia. El pediatra debe identificar los factores de riesgo cardiometabólicos en forma temprana.

**Palabras clave:** Transición Alimentaria Nutricional; orígenes desarrollo de salud y enfermedad; DOHaD; nichos obesogénicos; epigenética; enfermedades crónicas relacionadas con nutrición, obesidad, doble carga nutricional.

## SUMMARY

The fast nutritional transition in Venezuela is a result of a high urbanization process with changes in life style, rise in sedentary be-

havior and the substitution of traditional diets. The population is at risk: a high percentage of adolescent pregnancies, a rise in child and maternal mortality, a high prevalence of low birth weight, rising prevalence of morbidity and mortality due to chronic diseases related to nutrition, and insufficient exclusive breast feeding practices. A double burden of under nutrition and obesity is found. Although obesogenic niches and unhealthy life styles that lead to obesity and its morbidities are evident, developmental origins of health and disease (DOHaD) and early nutrition programming in the first 1000 days are determinant through epigenetic mechanisms that modulate gene function without altering DNA. The mismatch or the fuel-mediated prenatal hypothesis, as well as the accelerated postnatal growth hypothesis are postulated. Optimal pre and post conception nutrition status is recommended as well as appropriate weight gain during pregnancy; promotion of exclusive breast feeding through the first semester and complementary breast feeding up to 2 years; physical activity and frequent family dining practices are encouraged; also the prevention of accelerated postnatal growth; the double burden should be considered in intervention programs instead of under nutrition or overweight separately and these interventions should be focalized. Pediatricians must be prepared to identify cardio metabolic risk at an early stage.

**Key words:** Nutrition transition, DOHaD, obesogenic niches, epigenetics, chronic nutrition --related diseases, obesity.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades no transmisibles asociadas a la nutrición se han convertido en una preocupación mayor a nivel mundial (1).

La realización de un consenso en el área de nutrición representa un desafío en un país como Venezuela, cuyas situaciones de crisis sociales y económicas, así como sus características de nación en desarrollo, constituyen circunstancias que implican la presencia de factores de riesgo particulares (2).

Las características demográficas de Venezuela las cuales involucran una proporción importante de población infanto-juvenil obligan a centrar los esfuerzos en los menores de 10 años de edad, a fin de prevenir la aparición de Enfermedades Crónicas Relacionadas con la Nutrición (ECRN) en la edad adulta.

### TRANSICIÓN ALIMENTARIA Y NUTRICIONAL EN PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO Y SU EFECTO A TRAVÉS DE LA URBANIZACIÓN Y LOS CAMBIOS EN LOS ESTILOS DE VIDA

Los esfuerzos para prevenir enfermedades no transmisibles asociadas a la nutrición deben incluir la puesta en marcha de políticas públicas acordes a las necesidades de cada población en particular. Un factor a considerar es la diferencia que existe entre los países desarrollados y aquellos en desarrollo. La Transición Alimentaria y Nutricional (TAN) reportada en el mundo se presenta en forma acelerada en los países en desarrollo, en contraste con la forma gradual de los países desarrollados (3,4); esto origina lo que se consideraba superposición nutricional y ahora se denomina "doble carga nutricional", en la cual coexisten el sobrepeso y la obesidad con la desnutrición (1,5-8).

La TAN es evidente en los países que se urbanizan rápidamente como Venezuela, ya que la migración hacia las ciudades produce cambios en el estilo de vida: sedentarismo, hábitos y preferencias alimentarios distintos al consumo tradicional, cambios en el consumo de alimentos, incorporación de la mujer al trabajo con menos tiempo para cocinar, exposición al estrés, entre otras (8). A esto se agregan datos demográficos que perfilan a Venezuela como una población de alto riesgo (9):

- 23% de embarazo en adolescentes (15 a 19 años): uno de los más altos de la región
- 8,6% de peso bajo al nacer: cifras que todavía se mantienen elevadas, resultado del embarazo de adolescentes y una mala alimentación de la embarazada.
- Aumento de mortalidad materna a 69,71 /100.000 nacidos vivos: tasa todavía alta para la región, debido en gran parte a un mal control prenatal.
- Aumento de mortalidad infantil a 15,2 /1000 nacidos vivos.
- Disminución de hasta un 12% de la lactancia materna exclusiva a los 5 meses.
- Aumento de la morbilidad y mortalidad por enfermedades crónicas: la hipertensión arterial ocupa el puesto 14 entre las causas de morbilidad.

Aunque la diabetes, la obesidad y las neoplasias no se encuentran entre las primeras 25 causas de morbilidad general (10) cuando se examinan las tasas de mortalidad en los últimos años, los datos reflejan que el aumento en la tasa de mortalidad en 2010 por diabetes fue de 20,8 a un 33,1x100.000 habitantes, la desnutrición en menores de 1 año fue de 14,9 a 17,9x100.000 habitantes, y las primeras cuatro causas de muerte en el último anuario de mortalidad disponible (año 2011) son: enfermedades del corazón, cáncer, enfermedades cerebrovasculares y diabetes.

La doble carga nutricional ha sido descrita en varios países de América Latina, sin embargo, se ha observado aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en escolares en países como México: de 25% en 2006 a 35% en 2012 (11).

Las cifras oficiales para toda Venezuela (INN 2008-2010) entre los 7 y los 17 años son de 15-17% de déficit nutricional, 12-18% de sobrepeso y 9-10% de obesidad. Esta doble carga poblacional no es uniforme, y varía de acuerdo al estrato social y a la procedencia urbana o rural, ya que el exceso es más prevalente en las áreas urbanas y el déficit más alto en las rurales (2). Esto constituye un reto en salud pública para la formulación de políticas y la implementación de estrategias y programas.

## LOS NICHOS OBESOGÉNICOS EN LAS COMUNIDADES Y LAS INFLUENCIAS DEL NÚCLEO FAMILIAR

Para este consenso se ha adoptado el enfoque "Curso de Vida Saludable: Familia y Comunidad" de la OMS: etapa prenatal, recién nacido, niño menor de dos años y niño entre los 2 y 9 años (12).

Tradicionalmente, la obesidad fue considerada como el producto de la interacción entre el genotipo y el estilo de vida. En la actualidad, se reconoce que el factor genético de heredabilidad de la grasa corporal ha sido sobreestimado y que los estilos de vida son coadyuvantes y agravantes, aunque menos relacionados con la mortalidad por ECRN que los orígenes tempranos de estas enfermedades (13).

Los nichos obesogénicos se han definido como la suma de las influencias, oportunidades o condiciones de la vida que promueven la obesidad en individuos y en poblaciones (14). La obesidad de los padres parece ser el factor de riesgo más importante para la obesidad en los niños (15).

El componente intergeneracional de la obesidad se refiere a efectos fenotípicos transmitidos a través de generaciones; sin embargo, el enfoque intergeneracional y familiar incluye el análisis epigenético, evaluaciones epidemiológicas y cualitativas, puesto que existen nichos obesogénicos bien identificados con una transmisión intergeneracional materna biológica, como la Programación Metabólica y parental-familiar, que incluye hábitos alimentarios y estilos de vida, en especial sedentarismo versus actividad física (13,14).

Hasta hace poco la masa magra se consideró el tejido primario funcional y el tejido adiposo un almacén de combustible inerte utilizado como apoyo para las funciones fisiológicas. Este concepto ha cambiado tras el descubrimiento de que el tejido adiposo secreta una variedad de hormonas y una amplia gama de citoquinas proinflamatorias y anti-inflamatorias (13). En la prevención de ECRN se deben considerar: variables propias del niño que interactúan con el ambiente (dieta, patrones de actividad) generando variabilidad en el riesgo de obesidad y variables de la historia de la vida mater-

na que aportan una proporción de esa variabilidad, lo cual indica un efecto trans-generacional (13,14).

Los componentes hereditarios de la obesidad son complejos y aún mal comprendidos; cada día se identifican moléculas emergentes que tienen un rol en el control de la masa corporal y, aunque el riesgo genético todavía no puede ser intervenido, esto sí es posible y se deben modificar el medioambiente, la nutrición y los factores de estilo de vida para reducir el impacto de la obesidad y sus secuelas (16).

La conducta alimentaria se define como un conjunto de acciones que establecen la relación del ser humano con los alimentos. Se acepta que ésta se adquiere a través de la experiencia en el entorno familiar y social, por la imitación de modelos, la disponibilidad de alimentos, los simbolismos afectivos y las tradiciones culturales y está influenciada por factores socioeconómicos. El contexto familiar en el que funciona la familia moderna, debido en gran parte por los compromisos laborales de los padres, resulta en que las decisiones son discutidas y negociadas con los hijos quienes responden con adaptación o manipulación. A pesar de este patrón democrático, un porcentaje alto de padres inducen a comer más allá de la autorregulación, predisponiendo de esta forma a la obesidad (17).

Tradicionalmente se ha pensado que los padres tienen una responsabilidad jerárquica y unidireccional en lo concerniente al consumo y hábitos alimentarios de sus hijos. Se ha demostrado que existen patrones de dependencia, interdependencia e independencia en las relaciones familiares, y en las familias de niños obesos hay que analizar y confrontar estos tres patrones (18). Además, el estilo protector familiar se ha relacionado con exceso de peso, el democrático con estado nutricional normal y el autoritario con malnutrición por exceso o por déficit (19).

La información disponible acerca de la influencia ambiental, en particular un ambiente obesogénico que contribuya a que la disponibilidad en comidas calóricamente densas sean las preferidas por la población, es extensa (20); sin embargo, estudios realizados

desde esta misma aproximación pero, en contraste, el aumentar la disponibilidad de los alimentos saludables, en particular frutas y vegetales como “oferta” en la mesa familiar, ha sido exitosa para mejorar la ingesta de estos alimentos, los cuales son particularmente difíciles en niños y adolescentes (21). Además, la influencia que la familia como estructura de apoyo a la alimentación adecuada ha sido demostrada ampliamente, pues el realizar de manera frecuente al menos los desayunos y las cenas, se promueve un patrón de alimentación más saludable, y se encuentra un IMC dentro de la normalidad en niños y adolescentes que comparten estas comidas al menos tres veces por semana con sus familias; esto, sumado al beneficio del compartir ideas y conversaciones en familia (22). También deben considerarse los factores de estrés emocional que afectan a los niños tales como depresión e incluso el hábito de fumar desde la niñez, pues existen estudios que reportan un mayor riesgo de ser obesos ante estas situaciones (23).

El proceso de familiarización y los procesos condicionantes en la infancia pueden aumentar la preferencia por los diferentes sabores; lo que se considera familiar y preferido puede afectar el peso corporal, ya que las experiencias tempranas siembran las bases para separar lo que es familiar de lo que no lo es. Si esta experiencia incluye la exposición a una variedad de sabores, el niño aprende a preferir la diversidad (24), mientras que si es limitada estará expuesto a un nicho obesogénico (25).

## LOS ORÍGENES DEL DESARROLLO DE LA SALUD Y LA ENFERMEDAD. LA PROGRAMACIÓN FETAL Y POSNATAL TEMPRANA. LOS PRIMEROS 1000 DÍAS

Existe suficiente evidencia acerca de la influencia determinante de las primeras etapas de la vida sobre el bienestar de los individuos. La nutrición durante el embarazo y la infancia temprana contribuye a la formación y desarrollo del niño, así como a su buen estado de salud (26). En las últimas décadas se ha demostrado que la alimentación al inicio de la vida tiene consecuencias significativas en el desarrollo de enfermedades que se manifiestan en la adultez y que la promoción de la alimentación para fomentar un crecimiento adecuado debe iniciarse desde antes de la concepción. Las

influencias adversas tempranas en el desarrollo pueden resultar en cambios permanentes en la estructura, fisiología y metabolismo, esto se conoce como Programación Metabólica, la cual puede agravarse por un crecimiento compensatorio acelerado (27).

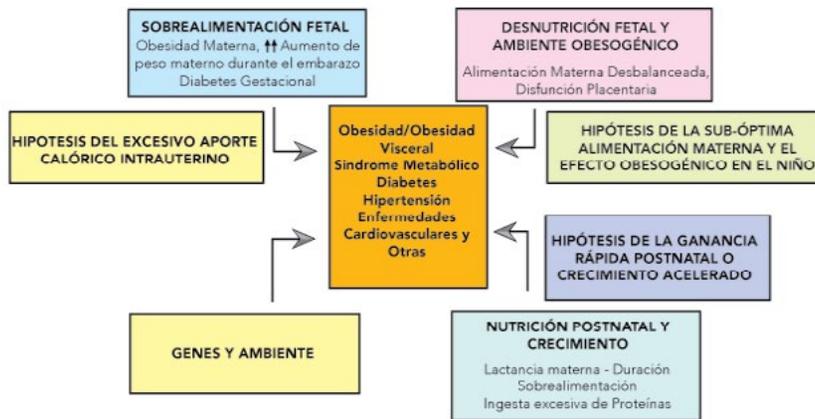
La hipótesis de Barker preconizó que las enfermedades cardiovasculares y metabólicas del adulto podrían tener sus orígenes en la edad fetal (28). Esto unido al incremento de la morbimortalidad por enfermedades cardiometabólicas llevó a la realización de estudios experimentales, observacionales y de seguimiento, lo cual se convirtió en una línea de investigación conocida actualmente como Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad (ODSE, en inglés, *Developmental Origins of Health and Disease* – DOHaD-) (29).

El impacto de los factores nutricionales en la regulación y expresión de los genes se denomina **nutrigenómica**; cuando las variantes genéticas predefinen los requerimientos nutricionales bajo situaciones fisiológicas o fisiopatológicas particulares, se considera nutrigenética. La Epigenética estudia todos los mediadores externos al genoma humano (nutricionales o no) que pueden modificar la expresión genética sin cambiar la secuencia de las bases del ADN. Estos mediadores se comportan como moduladores metabólicos y actúan en períodos críticos o susceptibles de la vida (“ventana crítica”); también modifican la citogénesis, organogénesis y metabolismo celular, lo cual predispone a enfermedades crónicas en el adulto (30).

La programación fetal se ha demostrado científicamente a través de estudios longitudinales y experimentales en animales, así como estudios prospectivos observacionales en humanos asociados a factores establecidos desde edad temprana (por ejemplo: peso alto o bajo al nacer asociado a riesgo de ECRN) y el planteamiento de hipótesis que se están evaluando por estudios monitorizados de intervención en humanos con seguimiento a largo plazo, como el Early Nutrition Project (29). Durante el desarrollo fetal, componentes del epigenoma son particularmente susceptibles a interrupciones y disrupciones. Algunos mecanismos epigenéticos ya demostrados como: la metilación del ADN, modificación de las histonas que puede ocurrir por medio de acetilación, metila-

ción, fosforilación, entre otros, así como los micro ARN, los cuales son capaces de modificar su expresión silenciando o activando el gen relacionado, sin modificar el ADN. Para estudiar los cambios epigenéticos se han definido tres hipótesis principales (Figura 1) (29,31,32):

**Figura 1.** Hipótesis de los cambios epigenéticos.



Fuente: Modificado de Kolczko et al, 2012 (28)

- Hipótesis del excesivo aporte calórico intrauterino: Sugiere que la exposición intrauterina a un exceso de calorías, principalmente glucosa, provoca cambios permanentes del feto que llevan a la obesidad en la vida posnatal. Esta hipótesis se ha sustentado en numerosos estudios observacionales (29,33).

- Hipótesis de la ganancia rápida de peso posnatal o del crecimiento acelerado: Propone una asociación entre el rápido aumento de peso en la infancia y un mayor riesgo de obesidad posterior, relacionada primordialmente con la dieta que recibe el niño en las primeras etapas de la vida: lactancia materna, tipos de fórmulas, dieta complementaria (29,34).

- Hipótesis de la subóptima alimentación materna y el efecto obesogénico en el niño: sugiere que existe un

desajuste en el desarrollo por un subóptimo ambiente perinatal y un ambiente obesogénico infantil, mayor riesgo de enfermedad coronaria en niños con peso bajo al nacer, particularmente si su retraso del crecimiento temprano es seguido por mayor ganancia de peso durante la infancia. El grado de desajuste puede provenir de una composición corporal materna alterada, dieta materna desbalanceada o hipocalórica, inadecuada transferencia placentaria de nutrientes, seguido de un estilo de vida obesogénico en el ambiente posnatal (29,35).

A partir de estas investigaciones, la OMS desarrolló la iniciativa denominada “Los primeros 1000 días”, conceptualizada como la “ventana de oportunidad”, que se está llevando a cabo actualmente y tiene como objetivo proponer intervenciones sobre las circunstancias que pueden afectar el crecimiento y desarrollo de un niño (28,32,36-39) desde su concepción hasta los 24 meses de vida.

Los cambios epigenéticos se copian de una a otra generación y la dieta en generaciones pasadas puede imponer su huella en el epigenoma fetal las cuales se expresan en la edad adulta como un perfil patológico de expresión genética, o sea es una verdadera transmisión transgeneracional.

La identificación de marcadores epigenéticos perinatales permitiría pronosticar la susceptibilidad al desarrollo de obesidad y sus complicaciones, gracias a lo cual podrían crearse programas que optimicen la alimentación y estilos de vida en la madre (29).

En la actualidad, hay una elevada prevalencia de mujeres en edad fértil con sobrepeso y obesidad, y la prevención tanto de peso bajo como de peso alto al nacer es de suma importancia para evitar riesgos de ECRN. Está demostrado que las guías de ganancia de peso gestacional son importantes para la prevención intergeneracional de la obesidad; además las mujeres obesas cursan con alto riesgo de diabetes gestacional, feto muerto retenido, preeclampsia, complicaciones del parto, abortos espontáneos, anoma-

lías congénitas, entre otros (38). La ganancia de peso varía según el estado nutricional de la madre (40,41) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Ganancia de peso gestacional según categorías del Índice de Masa Corporal

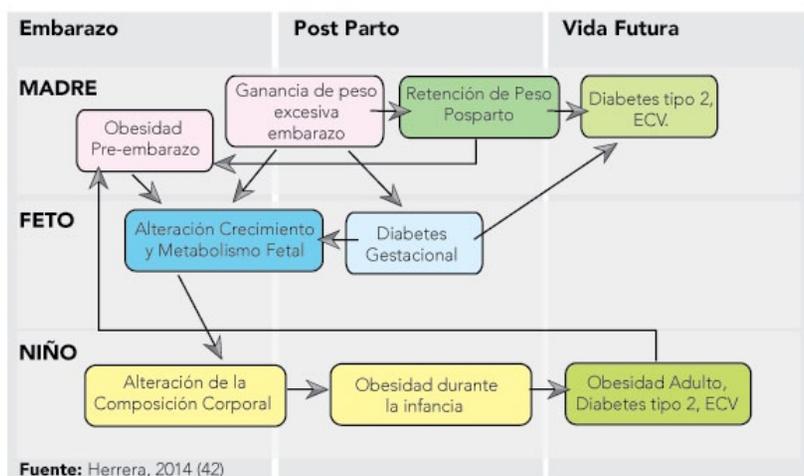
IMC	Ganancia de Peso
Bajo	12,5 - 18,0 kg
Alto	7 - 11,5 kg
Muy alto	5,0 - 9,0 kg

Fuente: Rasmussen, et al 2010 (41).

## INTERACCIÓN ENTRE LOS ODSE Y EL AMBIENTE OBESOGÉNICO: PAUTAS PARA LA PREVENCIÓN Y FORMULACIÓN DE ESTRATEGIAS Y PROGRAMAS.

La formulación de estrategias y programas de políticas públicas para mejorar la salud de la población debe considerar la influencia de diversos factores en los diferentes períodos críticos del ciclo vital, en especial, de las nuevas generaciones, tomando en cuenta los siguientes aspectos los cuales se presentan en la Figura 2 (42):

**Figura 2.** Círculo vicioso inter-generacional del origen de la obesidad



Fuente: Herrera, 2014 (42)

- El futuro inmediato para corregir las deficiencias o excesos en la alimentación de la población en particular de las mujeres en edad fértil y en embarazadas.

- A mediano y largo plazo deben considerarse los ciclos intergeneracionales de la malnutrición y de las ECRN.

- La etapa de crecimiento y desarrollo de los niños y adolescentes para mantener un crecimiento dentro de la normalidad.

Es beneficioso incluir atención nutricional como estrategia de prevención primaria, que incluya educación, evaluación y seguimiento, con una visión integral que considere el nivel educativo de las personas, las condiciones de vida que deben enfrentar, el nivel socioeconómico y la percepción de seguridad alimentaria del hogar. De esta forma, es posible romper el círculo vicioso de la malnutrición intergeneracional a largo plazo.

El círculo vicioso se perpetúa debido al estado de malnutrición de la mujer desde etapas tempranas de su vida hasta la adultez, que afecta el crecimiento de su hijo desde la etapa fetal hasta su nacimiento, lo cual puede determinar la aparición de ECRN (43,44). Este planteamiento deriva en recomendaciones tanto para profesionales de la medicina, como para la implementación de políticas de salud pública, a fin de prevenir en forma consistente las ECRN.

## RECOMENDACIONES

- Optimizar el estado nutricional preconcepcional y posconcepcional de la embarazada y la ganancia de peso durante el embarazo para prevenir tanto el peso bajo al nacer como la macrosomía (45).
- Realizar promoción de prevención del embarazo precoz a través de educación sexual efectiva en todos los sectores de la sociedad venezolana.
- Promover el control de la embarazada desde la concepción. Idealmente, desde la planificación del embarazo.
- Promover la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida y, en forma ideal, hasta los 24 meses de vida con la incorporación de otros alimentos (37,46-48). Incorporar alimentos nutritivos y de baja densidad calórica, a partir de los 6 meses de edad.
- Determinar cuál es la nutrición óptima en edades tempranas para atacar deficiencias y prevenir ECRN en forma simultánea (45).

- Evitar la ganancia de peso y talla en forma acelerada; esto es particularmente importante en recién nacidos con peso bajo al nacer y en niños desnutridos (27,49). Revisar los requerimientos de los niños desnutridos y de los eutróficos. Hay consenso sobre la necesidad de revisar los requerimientos de los eutróficos, pues se demostró que en las últimas décadas eran excesivos (49-52).
- Considerar la “doble carga” de la malnutrición en los programas de intervención nutricional evitando considerar sobrepeso/obesidad y desnutrición por separado (44,53).
- Evitar programas de intervención nutricional masivos y focalizarlos según las necesidades particulares, ofreciendo atención específica para la desnutrición actual, así como la prevención de obesidad en desnutridos con talla baja (53).
- Promover la actividad física en todas las edades.
- Educar a la población utilizando los medios de comunicación masiva, para que se evite el consumo de comidas rápidas y de alta densidad calórica, así como enseñar la interpretación del etiquetado de los alimentos (20).
- Evitar riesgos de “estilo de vida” nocivos como fumar.
- Promover las comidas familiares al menos dos o tres veces por semana, tanto los desayunos como las cenas para insistir en los hábitos saludables de alimentación (54).
- El pediatra general debe estar preparado para identificar en forma temprana los factores de riesgo cardiometabólicos y estar en capacidad para referir a sus pacientes a los especialistas (2,55).

## REFERENCIAS

1. López- Blanco M, Carmona A. La transición alimentaria y nutricional. Un reto en el Siglo XXI .An Venez Nutr 2005; 18 (1).90-104.
2. López de Blanco M, Landaeta-Jiménez M, Herrera Cuenca M, Sifontes M La doble carga de desnutrición y obesidad en Venezuela. An Venez Nutr 2014 ;27 (1): en prensa.
3. Popkin BM. The nutrition transition in low-income countries: an emerging crisis. Nutr Rev 1994; 52:285-298.
4. Popkin BM. What is unique about the experience in lower and middle income less-industrialized countries compared with the very high-income industrialized countries? The shift in stages of nutrition transition differ from past experiences. Part 2. Public Health Nutr 2002;5:205-214.
5. Doak CM, Adair L, Monteiro C, Popkin BM. Overweight and underweight coexist within households in Brazil,China and Russia. JNutr 2000; 130 (12):2965-2971.
6. Uuay R, Albalá C, Kain J.Obesity trends in Latin America: transiting from under to overweight. J Nutr 2001; 893S-899S.
7. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de OnisM, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle income countries. Lancet 2013; .382:427-451. Disponible en: www.thelancet.com [Fecha de consulta: 16 de Diciembre de 2013].
8. López Blanco M, Landaeta-Jiménez M, Macías Tomei C. Contribución del Crecimiento prenatal y posnatal temprano en las enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición. An Venez Nutr 2013; 26 (1):26-39.
9. SISOV 2008-2011 INE 2008-2011. Anuarios de Epidemiología del MPPS y datos demografía. INN Alimentación de niños y niñas en los los dos primeros años de vida, 2009. Disponible en: <http://www.inn.gob.ve> [Fecha de consulta; 23 de agosto de 2013].
10. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de Mortalidad 2011. Disponible en: [http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com\\_phocadownload&view=category&id=11:anuarios-de-mortalidad&Itemid=915](http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=11:anuarios-de-mortalidad&Itemid=915). [Fecha de consulta: 1 de Junio de 2014].
11. Rivera JA, González de Cossío T, Pedraza LS, Aburto TC, Sánchez T, Martorell R. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol 2013 (on line). Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70173-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70173-6) [Fecha de consulta: 16 de diciembre 2013].

- 12.** Organización Panamericana de la Salud. El Curso de Vida y su abordaje en servicios de salud y la comunidad. Unidad Salud, Familia y Comunidad. Primera Version 2013.
- 13.** Wells JCK. An evolutionary perspective on the trans-generational basis of obesity. *Ann Hum Biol* 2011; 38 (4) 400 – 409.
- 14.** Pollard TM, Rousham EK, Colls R. Intergenerational and family approaches to obesity and related conditions. *Ann Hum Biol* 2011; 38 (4): 385-389.
- 15.** Andrade de Oliveira AM, Epidemiological and clinical aspects in a developing country. In: S.A. Yuca (editor) *Childhood Obesity*. InTech. Rijeka, Croatia 2012, pp. 3-14.
- 16.** Vasylyeva T. Genetics of obesity. In: R.J. Ferry (editor). *Nutrition and Health: Management of pediatric obesity and diabetes*. Humana Press. New York 2011, pp. 3-17.
- 17.** Domínguez-Vásquez P, Olivares S, Santos JL. Influencia familiar sobre la conducta alimentaria y su relación con la obesidad infantil. *Arch Latinoam Nutr* 2008; 58(3):249-255.
- 18.** Curtis P, Stapleton H, James A. Intergenerational relations and the family food environment in families with a child with obesity. *Ann Hum Biol* 2011; 38 (4): 429-437
- 19.** Alzate Yepes T, Cánovas Leonhardt P. Estado nutricional infantil y estilos educativos familiares: apreciación de expertos. *Perspectivas en Nutrición Humana* 2013; 15 (2):185-199.
- 20.** Cawley J. Markets and childhood obesity policy. In: *The Future of Children*. Spring 2006; 16 (1):69-88. Disponible en: [www.jstor.org/stable/3556551](http://www.jstor.org/stable/3556551). [Fecha de consulta 21-07-2013].
- 21.** Mathias KC, Rolls BJ, Birch LL, Kral TVE, Hanna EL, Davey A, et al. Serving larger portions of fruits and vegetables together at dinner promotes intake of both foods among young children *J Acad Nutr Diet* 2012; 112: 266-270.
- 22.** Di Nola J, Byrd-Bredbenner C. Adolescents fruit and vegetables intake: Influence of family support and moderation by home availability of relationship with Afrocentric values and taste preferences. *J Acad Nutr Diet* 2013, 113:803-808.
- 23.** Gundersen C, Mahatmya D, Garasaky S, Lohman B. Linking psychosocial stressors and childhood obesity. *Obesity Rev* 2011; 12: e54-e63.
- 24.** Mennella JA, Ventura AK. Alimentación precoz establecimiento del escenario para unos hábitos alimentarios saludables. *Nestlé Workshop Series*, 2010; 68: 29-31.
- 25.** Birch LL, Anzman- Frasca S. Learning to prefer the familiar in obesogenic environments. In: H. van Goudoever, S. Guandalini, R. Kleinman (eds.) *Early learning to prefer the familiar in obesogenic environments*. *Nutrition: Impact on Short – and Long- Term Health*. Nestlé Nutr Inst Workshop Series *Pediatr Program* 2011, 68: 187 – 199.
- 26.** Fall CHD. Evidence for the intrauterine programming of adiposity in later life. *Ann Hum Biol* 2011; 38(4): 410-428.
- 27.** Castro MJ, Totta G, García F, Marcano J, Ferrero JL. Manejo nutricional del prematuro. *Arch Venez Puer Pediatr* 2013; 76 (3): 111-118.
- 28.** Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002; 31:1235-1239.
- 29.** Koletzko B, Brands B, Poston L, Godfrey K, Demmelmair H. Early nutrition programming of long-term health. *Proc Nutr Soc* 2012;71:371–378. doi:10.1017/S0029665112000596.
- 30.** Mutch D, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J* 2005; 12: 1602-1616.
- 31.** Mulchand P. Programación metabólica en la vida posnatal inmediata. *Ann Nutr Metab* 2011;58 (Suppl. 1):18–28.
- 32.** Berni Canani R, Di Constanzo M, Leone L, Bedogni G, Brambilla P, Cianfarini S, et al. Epigenetic mechanisms elicited by nutrition in early life. *Nutr Res Rev* 2011; 24:198-205. doi: 10.1017/SO954422411000102.
- 33.** Metzger BE. Effect of maternal metabolism on fetal growth: quinta essential expression of fuel-mediated teratogenesis. *Diabetes* 1991; 40 (Suppl. 2):99-105.
- 34.** Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet* 2004; 363: 1642-1644.
- 35.** Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007;261:412-417.
- 36.** Stern MP, Bartley M, Duggirala R. Birth weight and the metabolic syndrome: Thrifty phenotype or thrifty genotype. *Diabetes Metab Rev* 2000;16:88-93.
- 37.** Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escribano J, Scaglioni S, Giovannini M, et al. Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *Am J Clin Nutr* 2009; 89 (Suppl.):1502S–1508S.
- 38.** Fall CHD Fetal malnutrition and long term evolution. In: J. Bhatia, Z.A.Bhutta; S.C. Kalhan (eds) *Maternal and Child Nutrition: The First Thousand Days*. Nestlé Nutr Inst Workshop Series 2013; 74:26-30. doi:10.1169/000348390.

- 39.** Zaina S, Lund G. Epigenetics: a tool to understand diet-related cardiovascular risk? *J Nutrigenet Nutrigenom* 2011; 4: 261-274.
- 40.** Herring EJ, Oken E. Ganancia de peso durante el embarazo: su importancia para el estado de salud materno infantil. *Ann Nestlé* 2010; 68 (1):17-28. doi: 10.1159/0003203.
- 41.** Rasmussen KM, Abrams B, Bodner LM, Butte NF, Catalano PM, Sieza-Ritz MM. Recommendations for weight gain during pregnancy in the context of obesity epidemic. *Obstetr Gynecol* 2010; 116 (5): 1191-1195.
- 42.** Herrera Cuenca M. Avances en el tratamiento de la Obesidad Infantil: farmacológico vs. estilo de vida o prevención temprana *An Venez Nutr* 2014; 27(1) (en prensa).
- 43.** Gillman MW, Ludwig DS. How early should obesity prevention start? *N Engl J Med* 2013; 369:2173-2175.
- 44.** Uauy R, Corvalan C, Casanello P. Intervention strategies for preventing low birth weight in developing countries: Importance of considering multiple interactive factors. In: R. Uauy (editor). *Maternal and Child Nutrition: The First Thousand Days*. Nestlé Nutr Inst Workshop Series 2013; 74: 31-52. doi:10.1169/000348390.
- 45.** Uauy R, Kain J, Corvalán C: How can the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothesis contribute to improving health in developing countries? *Am J Clin Nutr* 2011; 94(6):1759S-1764S.
- 46.** Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is slower early growth beneficial for long term cardiovascular health? *Circulation* 2004;109:1108-1113.
- 47.** World Health Organization. Evidence on the long –term effect of the breast feeding. Systematic reviews and meta-analyses. Breastfeeding and the risk of overweight and obesity in later life. In: World Health Organization. Geneva 2007, pp.25-33.
- 48.** Herrera M, Machado L, Villalobos D. Nutrición en recién nacidos a término y en niños de 1 a 6 meses. *Arch Venez Puer Pediatr* 2013; 76 (3): 119-127.
- 49.** Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003; 361:1089-1097.
- 50.** Uauy R, Rojas J, Corvalán C, Lera L, Kaín J. Prevention and control of obesity in preschool children: importance of normative standards. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006 ;43 (Suppl. 3): S26-S36.

- 51.** Landaeta-Jiménez M, Aliaga C, Sifontes Y, Vásquez M, Ramírez G, Falque Madrid L, et al. Valores de referencia de energía para la población venezolana. *Arch Latinoam Nutr* 2013; 63(4):258-272.
- 52.** Guerra M, Hernández MN, López M, Alfaro MJ. Valores de referencia de proteínas para la población venezolana. *Arch Latinoam Nutr* 2013; 63(4):278-292.
- 53.** Uauy R, Garmendia ML, Corvalán C. Addressing the double burden of mal nutrition with a common agenda. In *International Nutrition: Achieving Millennium Goals and Beyond*. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser 2014; 78: 39-52. doi:10.1159/000354935.
- 54.** Larson N, Mc Lehosé R, Fulkerson JA, Berge JM, Story M, Neumark-Sztainer D. Eating breakfast and dinner together as a family: Association with sociodemographic characteristics and implications for diet, quality and weight status. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113:1601-1609.
- 55.** Macías-Tomei C, Maulino N. Obesidad y síndrome metabólico. En: L. Machado, I. Espinoza, R. Santiago (eds.). *Nutrición Pediátrica*. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Editorial Médica Panamericana. Caracas 2009, pp.241-272.

### **CRECIMIENTO, NUTRICIÓN TEMPRANA EN EL NIÑO Y RIESGO DE OBESIDAD**

**(GROWTH, EARLY CHILD NUTRITION AND RISK OF OBESITY)  
Coromoto Macías Tomei (1), Marianella Herrera Hernández (2), Mariana Mariño Elizondo (3), Daniela Useche (4)**

- (1) Profesor Asociado (jubilada). Departamento de Procesos Biológicos y Bioquímicos. Universidad Simón Bolívar. Grupo de Transición Alimentaria y Nutricional, Fundación Bengoa. Caracas.
- (2) Pediatra. Médico Especialista del Departamento de Pediatría. Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez. Valencia, Estado Carabobo.
- (3) Pediatra Nutrólogo. Centro de Atención Nutricional Infantil (CANIA). Caracas.
- (4) Pediatra Especialista en Nutrición Clínica y Salud Pública. Ejercicio Privado en Barquisimeto, estado Lara.

**Autor Corresponsal:**

Coromoto Macías-Tomei

**Dirección:** Universidad Simón Bolívar. Departamento de Procesos Biológicos y Bioquímicos. Valle de Sartenejas, Caracas-Venezuela.

Teléfonos: +584142774180

**Correo electrónico:** coritomei@yahoo.com

**Título abreviado:** Crecimiento, nutrición y riesgo de obesidad

## RESUMEN

La obesidad infantil se ha incrementado en las últimas décadas y actualmente es la Enfermedad Crónica Relacionada con la Nutrición (ECRN) más frecuente en el mundo. Las estrategias de prevención son de importancia vital para evitar la persistencia de la obesidad durante el crecimiento y maduración y en la edad adulta, en especial para la prevención de las comorbilidades asociadas a mediano y largo plazo. Las evidencias demuestran los efectos de la programación prenatal sobre una obesidad posterior y la aparición de ECRN. La alimentación con leche humana se ha asociado con bajo riesgo de sobrepeso y obesidad así como con cifras bajas de presión arterial, de LDL-colesterol en la etapa adulta y una menor tendencia a desarrollar diabetes tipo 2. Al iniciar la alimentación complementaria se pueden adoptar distintos patrones que suponen riesgo para sobrepeso, obesidad y otras ECRN. En niños menores de 10 años, se revisa la influencia de los macronutrientes, en especial el aporte de proteínas y de algunos micronutrientes en relación a la obesidad durante el crecimiento y en etapas posteriores. Se recomienda el inicio de la alimentación complementaria a los 6 meses de edad. La nutrición adecuada entre la concepción y los dos años de edad es una “ventana de tiempo crítica” y a la vez una “ventana de oportunidad” donde obstetras y pediatras tienen un protagonismo indiscutible en el logro del pleno desarrollo del potencial humano de cada niño.

**Palabras clave:** Nutrición temprana, Obesidad, Enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición, Lactancia Humana, Alimentación complementaria, Niños.

## SUMMARY

Childhood obesity has increased in frequency during recent decades and is currently the most frequent chronic disease related with nutrition (CDRN) worldwide. Prevention strategies are vital to avoid the persistence of obesity during growth, maturation and adulthood, especially for the prevention of associated comorbidities in the medium and long term. Evidence shows the effects of prenatal programming on subsequent obesity and the occur-

ce of CDRN. Feeding with human milk has been associated with low risk of overweight and obesity as well as with low figures of blood pressure, LDL-cholesterol in adulthood and a lower tendency to develop type 2 diabetes. Different patterns that pose risk of overweight, obesity and other CDRN may be adopted when complementary feeding is initiated. Influence of macronutrients, especially proteins, and some micronutrients are revised in children under 10 years of age, in relation to obesity during growth and later on. It is recommended that complementary feeding should start at 6 months of age. Adequate nutrition between conception and two years of age is a “crucial time window” as well as a “window of opportunity” in which obstetricians and pediatricians have a very important role in obtaining the full development of the human potential in every child.

**Key words:** Nutrition, Obesity, Chronic Diseases Related to Nutrition, Human breastfeeding, Complementary feeding, Children.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil se ha incrementado en las últimas décadas y actualmente es la Enfermedad Crónica Relacionada con la Nutrición (ECRN) más frecuente en el mundo; se le considera una epidemia global, debido a su alta prevalencia y mayor severidad en niños y adolescentes de países desarrollados y en vías de desarrollo (1-5).

Los esquemas de tratamiento de la obesidad en niños y adolescentes no han sido exitosos a largo plazo, por ello las estrategias de prevención son de importancia vital para evitar la persistencia de la obesidad durante el crecimiento y maduración y en la edad adulta, en especial para la prevención de las comorbilidades asociadas a mediano y largo plazo (1-3, 6,7).

Las evidencias demuestran los efectos de la programación prenatal sobre una obesidad posterior y la aparición de ECRN (4,8-11). La ganancia de peso en la embarazada que influye en el feto, así como el peso bajo y alto al nacer, seguido de ganancia precoz y excesiva de peso durante los dos primeros años de vida, se asocian con un incremento significativo del riesgo de obesidad posterior (12,13).

Aun cuando un niño o adolescente con sobrepeso u obesidad no siempre será un adulto obeso, esta condición se asocia con alto riesgo de persistencia en la edad adulta: la obesidad a los dos años de edad aumenta el riesgo 1,3 veces, mientras que si se mantiene hasta los 15-17 años, el riesgo es 17 veces mayor, en comparación a sus pares eutróficos (2,14). Los hijos de padres delgados tienen un 9% de riesgo de obesidad, mientras que si ambos padres tienen sobrepeso, este riesgo aumenta a 60-80% y se duplica en niños menores de 10 años (5).

La nutrición adecuada durante los primeros años de vida es fundamental para el pleno desarrollo del potencial humano de cada niño; de modo tal, que el período entre la concepción y los dos años de edad es una **"ventana de tiempo crítica"** para la promoción del crecimiento, el desarrollo y una salud óptimos (15,16), considerada también "ventana de oportunidad" (17).

## PAPEL PROTECTOR DE LA LECHE HUMANA EN LA PREVENCIÓN DEL SOBREPESO Y OBESIDAD

La alimentación con leche humana se ha asociado con bajo riesgo de sobrepeso y obesidad así como con cifras bajas de presión arterial, de LDL-colesterol en la etapa adulta y una menor tendencia a desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (18).

En cuanto al neurodesarrollo, al comparar niños amamantados con aquellos que reciben fórmula artificial se han observado diferencias, aunque con resultados no concluyentes, debido a la influencia de la educación parental, coeficiente intelectual, ambiente en el hogar y estrato social (19). El programa de intervención de Promoción de Lactancia Materna (estudio PROBIT) brinda evidencia que ajusta los resultados en las puntuaciones de coeficiente intelectual los cuales son significativamente mayores en niños amamantados. Además, estas altas puntuaciones del coeficiente de inteligencia se notan en niños que reciben leche humana exclusiva por 3 meses o más. En los pretérmino, población de más alto riesgo, se han observado efectos positivos significativos de la alimentación con leche humana en el neurodesarrollo a largo plazo (20).

La experiencia nutricional alterada durante el periodo de lactancia puede tener un impacto sobre la salud adulta del niño. La nutrición excesiva y la ingesta incrementada de carbohidratos durante el periodo de amamantamiento predisponen a la obesidad en la adultez y se relaciona con enfermedades metabólicas (21,22). La alimentación con leche humana reduce la obesidad en un 20% en la edad escolar, en comparación con la fórmulas infantiles o leche entera de vaca, incluso después de ajustar otras variables biológicas y socio demográficas (23,24).

Los niños amamantados muestran un patrón de succión diferente (aumento de la frecuencia y vigor de la succión), así como un mejor control del volumen de las tomas y de los intervalos que aquellos que ingieren fórmulas, quienes consumen un volumen 20-30% mayor, después de las 6 semanas de vida (25,26). Los patrones de alimentación son buenos predictores del Índice de Masa Corporal (IMC) a los 3 años de edad (27).

## INFLUENCIAS DE LA LECHE HUMANA EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL DE NIÑOS MENORES DE 10 AÑOS

La determinación de la composición de la ganancia de peso corporal durante el primer año de vida es fundamental para la evaluación de los requerimientos nutricionales en este período de rápido crecimiento en niños nacidos a término y sobretodo en los pretérmino. Los aspectos dinámicos de dicha ganancia ponderal juegan un rol primordial en la programación nutricional de la morbilidad en la edad adulta (28). Sin embargo, la asociación entre la edad de introducción de la alimentación complementaria y la aparición de la obesidad en etapas posteriores no ha sido exhaustivamente estudiada, ya que la mayoría de los ensayos publicados están basados solo en el comportamiento del IMC, sin considerar la adiposidad medida por indicadores de composición corporal. Por lo tanto, se requieren más estudios aleatorizados con un seguimiento a largo plazo con la finalidad de evaluar si las intervenciones nutricionales en los dos primeros años de vida conllevan beneficios a largo plazo en la prevención de la obesidad (3,29). Otros estudios muestran que la evolución del IMC recibe una fuerte influencia de los antecedentes genéticos de cada niño, mientras que el efecto de los factores ambientales es mucho menos importante. Los factores genéticos son predominantes para la evolución espontánea del IMC, pero sólo los eventos ambientales son capaces de modificar la curva del IMC (30).

A corto plazo, la malnutrición materna afecta al feto, porque compromete su crecimiento y causa cambios de la composición corporal (menor masa magra) y en el desarrollo cerebral; además genera una reprogramación del metabolismo lipídico y de carbohidratos, hormonas, funciones genéticas y de receptores. A largo plazo, estos cambios conducen a una reducción del desarrollo cognitivo, del desempeño escolar, reducción de la capacidad para el trabajo e incremento en el riesgo de ECRN en la edad adulta (13,31).

Una mayor ganancia de peso gestacional se asocia a un mayor IMC en los hijos a los 3 años, entre los factores involucrados están: una mayor prevalencia de sobrepeso materno gestacional, peso alto al nacer y rápida ganancia de peso durante el primer año de vida (32).

La ingesta alimentaria materna de ácidos grasos  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 en la gestación y durante el período de lactancia determinan las cantidades y los tipos de estos ácidos grasos transferidos a través de la placenta, secretados en la leche humana y acumulados en los tejidos de los niños en fase de desarrollo. Un suministro bajo de ácidos grasos  $\omega$ -3 y un suministro elevado de ácidos grasos  $\omega$ -6 durante el desarrollo inicial se asocia a características posteriores del síndrome metabólico, como dislipidemia, resistencia a la insulina e hiperfagia (33,34).

Los niños alimentados con leche humana muestran un crecimiento diferente que los que reciben fórmulas infantiles. En condiciones deficientes, con tasas elevadas de infección y diarrea, la leche humana protege frente a déficit del crecimiento. En condiciones adecuadas, los niños alimentados con leche humana presentan una menor ganancia media de peso durante el primer año de vida que los niños alimentados con fórmulas infantiles. Las evidencias confirman que la leche humana se asocia con una probabilidad menor de sobrepeso (21%) y de obesidad (25%) antes de los 10 años de edad (35).

Introducir alimentación complementaria antes del cuarto mes de vida es un factor de riesgo asociado a obesidad a los 3 años de edad; la lactancia materna representa un factor protector en comparación con aquellos que no la han recibido o se les suspendió antes del cuarto mes (36).

## RESPUESTA METABÓLICA, ENDOCRINA Y DE CRECIMIENTO A LA INGESTA DE PROTEÍNA DE LA LECHE HASTA LOS DOS AÑOS DE EDAD

El enfoque de programación nutricional es novedoso en la medicina preventiva y en la epidemiología. Esto implica que ciertos nutrientes en cantidades bien definidas durante periodos sensibles pueden determinar respuestas endocrino-metabólicas, que originan alteraciones permanentes, cuya expresión clínica se manifiesta varias décadas después (13).

Se reconocen tres principales periodos sensibles (7):

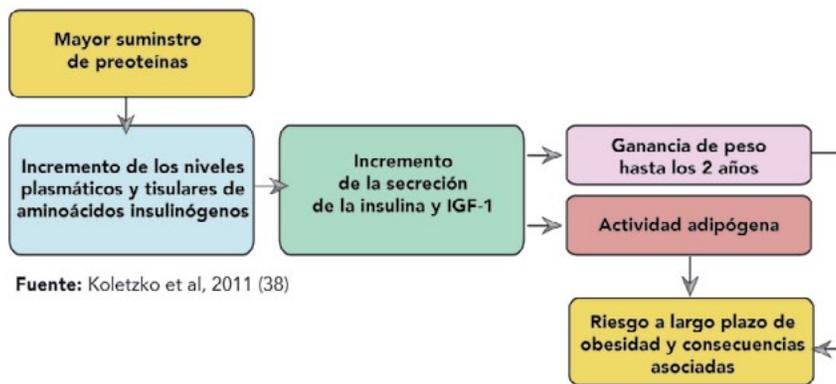
a. Fase de crecimiento intrauterino correspondiente a las primeras semanas de vida extrauterina en nacidos pretérmino.

b. Las primeras 4 a 6 semanas de vida que representan el periodo de lactancia, ya sea con leche humana o con fórmulas infantiles.

c. Alimentación complementaria, en la cual los sólidos son introducidos progresivamente y que se extiende hasta el final del segundo año de vida.

La hipótesis de la ganancia rápida de peso posnatal o del crecimiento acelerado (37) incluye el planteamiento del aporte excesivo temprano de energía y proteínas, según el cual un exceso de proteínas en la alimentación que supere las necesidades metabólicas dará lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas y tisulares de aminoácidos liberadores de insulina y a un incremento de la secreción de insulina y de IGF-1 que, a su vez, aumentarán la ganancia temprana de peso, la actividad adipógena y el riesgo de obesidad a largo plazo (38) (Figura 1).

**Figura 1.** Hipótesis del aporte excesivo de proteínas en la “alimentación al inicio”



Al comparar la leche humana con fórmulas infantiles de mayor o menor contenido de proteínas, pero de igual densidad energética, en el Proyecto Europeo de Obesidad Infantil, que incluyó niños sanos alimentados con lactancia materna exclusiva por al menos 3 meses, se observó que los alimentados con fórmulas con mayor aporte de proteínas presentaron un IMC significativamente mayor con respecto a los que recibieron fórmulas con menor aporte proteico y leche humana (38). Al realizar un seguimiento a los 6 años

se evidencia una notable diferencia en el IMC entre los grupos alimentados con fórmulas infantiles, a favor de quienes recibieron menor contenido proteico (38).

Los efectos protectores de la leche humana en comparación con las fórmulas infantiles en los niños son: mejor habilidad para regular la sensación de hambre y saciedad (39) por la posible modulación de algunas hormonas o componentes similares a hormonas, como la leptina y la ghrelina (40) contenidas en la leche humana; la calidad de la grasa con más de un 99% de triglicéridos con un alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) y colesterol así como un importante porcentaje de carbohidratos no digeribles (30%) de la leche humana que permanecen a lo largo del tracto gastrointestinal como un sustrato beneficioso para las cepas intestinales (*Lactobacillus* y *Bifidusbacillus*) (41).

Todos estos elementos contribuyen a un crecimiento lento en niños amamantados en comparación con los que reciben fórmulas infantiles. Este patrón de alimentación limita la carga a las células beta del páncreas (42) que conlleva a un incremento en el depósito de LC-PUFA en las membranas tisulares, el desarrollo de un control más eficiente de la síntesis endógena de colesterol y modificaciones favorables del medio intestinal (43).

Se sugiere que la programación de concentraciones relativas de leptina vinculada a la alimentación en los primeros meses de vida puede relacionarse con obesidad en etapas posteriores de la vida, ya que esta hormona es un mediador del aparato nutricional sensible ambiental que dirige la programación metabólica y tiene un papel fundamental en el sistema endocrino para alcanzar la homeostasis de la energía. Tanto en niños a término como pretérmino se ha observado una asociación inversa entre la leptina del cordón umbilical y el IMC (44).

Niveles de leptina en sangre se correlacionan con las reservas totales de grasa corporal. Durante el ayuno o de la pérdida de peso, la leptina disminuye, mientras que aumenta durante la sobrealimentación o la ganancia de peso (45) (Figura 2).

Figura 2. Regulación de la Leptina

Lugar	Aumento	Descenso
Tejido adiposo	Sobrealimentación Obesidad Insulina Glucocorticoides Infección aguda Citoquinas (TNF- $\alpha$ , IL-1, LPS)	Ayuno Testosterona Agonistas betaadrenérgicos Hormona tiroidea Exposición al frío
Placenta	Insulina Glucocorticoides	Tabaquismo Bajo peso al nacer

Fuente: Adaptado de Koerner A. et al, 2005 (45)

## COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA Y OBESIDAD

La microbiota intestinal es un complejo ecosistema formado por 500 a 1000 especies diferentes de bacterias, la mayoría anaerobios estrictos con una marcada influencia en el metabolismo, en la utilización de energía y en enfermedades metabólicas del huésped (46). La microbiota es un factor ambiental que contribuye con la aparición de obesidad. El fenotipo obeso se relaciona con mayor fermentación microbiana, extracción de energía y regulación del metabolismo periférico (47,48).

Recientes avances científicos apuntan hacia un bajo grado de inflamación sistémica y determinadas características de la microbiota local intestinal como factores que predisponen a la sobrealimentación. El género *Bifidobacterium* afecta la cantidad y calidad de la microbiota durante el primer año de vida, y se ha observado una mayor concentración en niños eutróficos a los 7 años de edad en comparación con los que desarrollan sobrepeso (49,50).

Las *Bifidobacteria*, especialmente *B. breve*, *B. infantis*, y *B. longum*, tipifican la composición de la microbiota intestinal de niños alimentados con leche humana, y la presencia de oligosacáridos favorecen su tránsito en el intestino. Se ha demostrado que la lactancia materna está asociada en un 13-22% con reducción de sobrepeso y obesidad en la niñez, y que la duración del amaman-

tamiento está inversamente asociada con el riesgo de sobrepeso. Se sugiere que las *Bifidobacteria* constituyen un enlace interno entre la alimentación con leche humana y el desarrollo del peso. En condiciones alteradas, la microbiota intestinal permite la hidrólisis de los polisacáridos no digeribles en monosacáridos fácilmente absorbibles y la activación de la lipasa lipoproteica por acción directa en el epitelio intestinal. En consecuencia, la glucosa se absorbe rápidamente y los ácidos grasos son almacenados en exceso. Ambos procesos refuerzan la ganancia de peso. El incremento del número de bacteroides en la microbiota intestinal predispone al almacenamiento de energía y obesidad. Las alteraciones de la microbiota en humanos durante el periodo crítico de maduración están relacionadas al desarrollo de condiciones inflamatorias como alergia y se sugiere una relación entre el asma y obesidad (49).

## CRECIMIENTO COMPENSATORIO EN MENORES DE DOS AÑOS NACIDOS A TÉRMINO, PRE-TÉRMINO Y RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIO-METABÓLICA

La evaluación del crecimiento y desarrollo es fundamental a fin de detectar una ganancia excesiva de peso, ya que ésta genera un impacto negativo en la salud infantil. Para lograr un crecimiento lineal armónico es indispensable promover la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida, seguida de una alimentación complementaria que incorpore progresivamente alimentos nutritivos de baja densidad calórica (22,38,50-54).

Un crecimiento rápido debido a una sobrealimentación en etapas tempranas de la vida ocasiona un crecimiento compensatorio, conocido en inglés como catch-up growth, el cual favorece la obesidad en niños pretérmino y a término con peso bajo al nacer (55,56). Una dieta alta en energía luego del alta hospitalaria puede promover un crecimiento compensatorio a expensas de una alta adiposidad especialmente de masa grasa visceral, mientras que un consumo proteico adecuado a sus requerimientos favorece la ganancia de masa magra (19,57). Además este crecimiento compensatorio exagerado pone en riesgo la salud cardiometabólica futura de los niños (58,59). Se ha observado que niños pretérmino, a los 4 y 6 años de edad presentan una distribución distorsionada de la grasa corporal a expensas de una mayor adiposidad central

y menor grasa periférica, en comparación con sus pares nacidos a término, lo cual sugiere que los primeros tienen mayor riesgo cardiometabólico en etapas posteriores de la vida (60).

Cuando sea imposible continuar la lactancia materna, al iniciar la alimentación complementaria, se recomienda el uso de fórmulas de continuación con bajo contenido proteico, en lugar del uso de la leche entera de vaca, por su alto contenido de proteínas (4,54). Para prevenir la obesidad es importante identificar los períodos críticos para su desarrollo. Se ha observado que la adiposidad aumenta en el primer año de vida, luego disminuye y vuelve incrementarse a los 6 años de edad; este comportamiento se conoce como rebote adiposo. Por lo general, un rebote adiposo temprano (antes de los 5,5 años) predispone a alta adiposidad, una edad ósea adelantada y crecimiento acelerado; cuando ocurre luego de los 7 años se observa una baja adiposidad. El rebote temprano está asociado a ECRN (61,62).

### ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA Y RIESGO DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN EL NIÑO MENOR DE 10 AÑOS

La alimentación complementaria representa el período de transición de la lactancia materna a los patrones alimentarios familiares, principalmente debido a la introducción de alimentos distintos a la leche humana que aportan al menos el 50% del consumo calórico total (7).

Al iniciar la alimentación complementaria se pueden adoptar distintos patrones que suponen riesgo para sobrepeso, obesidad y otras ECRN, debido a un alto consumo de energía, proteínas, grasa saturadas, sal, azúcar libre y bajo consumo de frutas y vegetales (63). Se recomienda el inicio de la alimentación complementaria a los 6 meses de edad (51,64,65).

La introducción de alimentos sólidos antes de los 4 meses de edad en niños que nunca recibieron lactancia materna o la recibieron menos de 4 meses en comparación con los que la recibieron después de esta edad, aumentó en 6 veces el riesgo de obesidad a los 3 años de edad, independientemente de la velocidad de crecimiento (36).

De manera natural los seres humanos tienen preferencias por sabores con alto contenido de azúcar y sal, sin embargo, las experiencias sensoriales de las etapas tempranas de la vida pueden modificar estas preferencias.

Madres que consumen alimentos saludables transmiten estos sabores al líquido amniótico y a la leche humana y los niños que reciben lactancia materna tienen mayor aceptación de estos sabores que los alimentados con fórmula artificial (66).

Independientemente del modo de alimentación temprano, los niños menores de dos años pueden aprender a través de una exposición repetida y variada de alimentos. Para que ocurra este aprendizaje estos alimentos deben formar parte de la dieta familiar y la exposición debe ser sostenida en el tiempo. Enseñar a los niños a comer alimentos con contenidos bajos de sal y azúcar, como frutas y vegetales, durante la alimentación complementaria puede ayudar a evitar consumos excesivos de alimentos no saludables que condicionen riesgo de enfermedades en el futuro (66).

**Energía:** por lo general, en niños menores de 2 años, el consumo de energía está determinado por las prácticas de alimentación, en especial por el uso del biberón, el cual interfiere en el desarrollo de la autorregulación sólida de la ingesta en comparación con la alimentación con leche humana (39,63,67) y es un factor independiente asociado a la ganancia de peso de los niños. Las madres de niños alimentados con biberón, incluso que contengan leche humana, tienen más dificultades para comprender las claves de hambre-saciedad de sus hijos, lo que conduce a la sobrealimentación (68). En Venezuela esta situación es más grave, debido a que las madres agregan cereales y azúcar a la preparación del biberón (69).

Para evitar la ganancia excesiva de peso las recomendaciones de energía se deben realizar de acuerdo al informe de FAO 2004, las cuales son 10-25% inferiores a las recomendaciones de esta organización realizadas en 1985 (70).

## Macronutrientes

**Proteínas:** La ingesta de proteínas, tanto en calidad como en cantidad, durante los primeros años de vida, tiene efectos importantes sobre la salud a largo plazo. Si el niño recibe leche humana en forma exclusiva, el aporte proteico es del 5-7% del aporte total de energía, pero si recibe fórmula infantil está en 8-9%, lo que aumenta la ingesta proteica en promedio 0,5g/kg/d. Si recibe leche entera de vaca, el aporte proteico asciende a 20% (16,63,71).

Al iniciar la alimentación complementaria, el aporte proteico aumenta hasta 14-15%. En caso de que este aporte sobrepase el 16% de la distribución calórica total, los niveles de IGF-1 se elevan en un 20% y los de insulina sérica en un 100%, siempre y cuando la fuente sea leche entera de vaca, lo cual aumenta la probabilidad de desarrollar sobrepeso. Esto no se ha observado con carnes ni proteínas de origen vegetal (7,71-74).

En la reciente revisión de las recomendaciones de energía y nutrientes para la población venezolana los valores de referencia de proteínas fueron inferiores a los del año 2000. Las proteínas en relación al aporte de energía total no deben ser inferiores a 10% ni mayores a 14% (75).

**Carbohidratos:** Comprenden un variado grupo de nutrientes que van desde los azúcares simples, los carbohidratos de lenta absorción a la fibra no digerible, su velocidad de absorción es clave en la regulación de la respuesta insulínica (76).

El consumo de carbohidratos refinados en cuanto a cantidad y precocidad en su introducción condiciona riesgo de obesidad y comorbilidad asociada. Se ha demostrado una estrecha relación entre el consumo de bebidas endulzadas con azúcar y el exceso en la ganancia de peso en niños (77); sin embargo, recientemente se ha cuestionado esta relación (78). La principal fuente de azúcar añadida en la dieta proviene de bebidas endulzadas: jugos de frutas, aguas saborizadas, bebidas carbonatadas, para deportistas y energizantes (77).

Además de contribuir con la densidad energética de la dieta, los carbohidratos simples o refinados producen alteraciones metabó-

licas en función de su índice glicémico, lo que puede condicionar riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, independientemente de obesidad (77). La fructosa proveniente del azúcar y del jarabe de maíz (principal endulzante de bebidas industrializadas) promueve la dislipidemia y el depósito visceral de grasa posiblemente por el aumento de la lipogénesis hepática de novo (77). Existen evidencias de que tan precozmente como a las 4 meses de edad hay un alto consumo de dulces y bebidas azucaradas (63,79,80). Un estudio en niños venezolanos entre 1 y 3 años de edad reportó que el azúcar es el segundo alimento más consumido (69), los jugos azucarados envasados son la cuarta fuente más importante de carbohidratos y las bebidas gaseosas ocupan el octavo lugar del consumo total de carbohidratos (81).

**Tabla 1.** Ingesta segura de proteínas según grupo de edad

Edad (años)	Proteínas (g/kg/d)
<1	1,14 -1,80
1 a 3	0,90 -1,14
4 a 6	0,86 -0,89
7 a 10	0,91-0,92

**Fuente:** Guerra et al, 2013 (75)

**Fibra dietética:** debido a su papel determinante en la microbiota intestinal, el tipo y la cantidad de fibra de la dieta están siendo ampliamente estudiados en la actualidad. Se ha observado un aumento en la relación Firmicutes/Bacteroidetes en obesos, en comparación con individuos delgados, y su valor se reduce con la pérdida de peso durante dietas bajas en calorías (82); por lo tanto, esta relación podría considerarse un biomarcador de obesidad (76).

**Grasas:** los lípidos son fundamentales en el aporte calórico total y su calidad en las primeras etapas de la vida es clave para el adecuado suministro de energía y nutrientes (83).

La Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría coincide con la recomendación de la Academia Americana de Pediatría (AAP) respecto a que no deben hacerse restricciones de grasa en los primeros 2 años de vida, debido a que el 50% del aporte calórico de la leche humana proviene de las grasas y los alimentos recomendados para esta edad no incrementan el porcentaje de calorías derivados de este macronutriente (84-86).

En niños mayores de 2 años se recomienda un aporte total de grasas de 20% a 30% (87-89). Esto se enfoca en implementar una dieta baja en grasas saturadas y colesterol < 300mg/d, con una relación Omega 6 / Omega 3 de 5/1 y menos de 1% de ácidos grasos trans (85). Con respecto a los ácidos grasos esenciales se recomienda un aporte de 3-4,5% de ácido linoleico y de 0,4-0,6% de ácido alfa linoleico (83,85,89). No se ha investigado el papel de los ácidos grasos esenciales con respecto al desarrollo de tejido adiposo y riesgo de obesidad (83).

La relación entre el consumo de grasa y ganancia de peso o aumento en el Índice de Masa Corporal en menores de 7 años no ha sido demostrada (84,90). En una muestra de niños y adolescentes venezolanos se observó una relación entre el excesivo aporte diario de grasas y la disminución de niveles séricos de leptina, lo que podría explicar el origen de la malnutrición por exceso, porque la reducción en la secreción de leptina por parte del adipocito aumenta la ingesta de alimentos (91).

### **Vitaminas y Minerales**

**Vitamina D:** La vitamina D inhibe la acumulación de grasa, aumenta la síntesis de proteína, preserva las células pancreáticas, disminuye la resistencia a la insulina y reduce el apetito, por tanto favorece el control de la obesidad y la diabetes tipo 2 (92). Se ha reportado una asociación entre valores bajos de vitamina D y obesidad, pero sus mecanismos no están del todo claros; se ha postulado que el secuestro de la vitamina D en el tejido adiposo -donde se expresan los receptores de esta vitamina- podría ser la causa de esta alteración (93).

En niños y adolescentes obesos el grado de adiposidad medido por IMC mostró una asociación inversa y significativa con los niveles de 25(OH)D3 (94). En niños y adolescentes obesos y eutróficos la adiposidad visceral resultó un predictor independiente de los niveles bajos de vitamina D (95). En estudios de suplementación también se ha puesto de manifiesto esta relación antagónica que implica que a mayor nivel de masa grasa se requerirán mayores dosis de vitamina D para alcanzar la repleción (96).

En la reciente revisión de las recomendaciones de energía y nutrientes para la población venezolana se aumentó el aporte diario de vitamina D para los niños menores de 2 años hasta 400 UI/día (97).

**Vitamina A:** Diversos estudios sugieren que la deficiencia de vitamina A puede incrementar el riesgo de obesidad; el ácido retinoico regula la producción de diversas adipokinas incluyendo la leptina y resistina, las cuales controlan el consumo de alimentos, el gasto energético y la composición corporal (98). Se ha reportado una correlación negativa entre niveles de carotenoides, vitamina E y el IMC en niños y adolescentes; mientras que se encontró una asociación positiva entre las concentraciones de retinol con el grado de adiposidad en niños (99,100).

**Calcio:** este mineral actúa modulando el metabolismo energético y reduciendo el riesgo de obesidad. Tanto el calcio elemental como el proveniente de los lácteos ejercen efectos comparables. Sin embargo, el calcio lácteo tiene mayor efecto en la disminución del depósito de grasas (101,102).

**Hierro:** El estado nutricional del hierro en pacientes con sobrepeso u obesidad ha sido evaluado en distintos contextos sin resultados consistentes. En niños y adolescentes con peso normal, sobrepeso y obesidad se demostró una mayor prevalencia de anemia por déficit de hierro en los obesos en relación a los normopeso y una correlación negativa entre los valores de hierro y el IMC (103). Se ha observado que los niños con sobrepeso tiene dos veces más riesgo de presentar déficit de hierro que la población general, por lo que se plantea la necesidad de investigar esta condición en los niños con IMC elevado (104). Las posibles causas del déficit de

hierro en pacientes con sobrepeso y obesidad podrían ser: un aumento en los requerimientos por el incremento en el crecimiento y superficie corporal, un aporte dietético insuficiente por el consumo de alimentos de bajo valor nutritivo, dietas restrictivas a repetición, factores genéticos, inactividad física y un incremento en los niveles de hepcidina parcialmente mediada por la leptina (105).

**Zinc:** Se ha observado déficit de zinc en niños obesos, pero su efecto metabólico no ha sido bien estudiado. El zinc forma parte del metabolismo de las hormonas involucradas en la fisiopatología de la obesidad, tal como la insulina y leptina, además de participar en el metabolismo de los macronutrientes (98,106,107).

**Sodio:** Hay evidencias científicas del efecto adverso del excesivo consumo de sal sobre la salud. El mayor aporte de sodio de la dieta proviene de alimentos industrializados. Se ha demostrado efecto directo del sodio sobre la presión sanguínea e indirecto sobre la obesidad (108), a través del aumento del consumo de líquidos que incluyen bebidas azucaradas. La reducción de 1 g/d de sal está relacionada con la disminución de 100 g de líquidos totales y 27 g de bebidas azucaradas (109), aunque se ha observado que el aumento de peso debido a la sal puede ser independiente de la ingesta de bebidas azucaradas (110).

## CONCLUSIONES

- El crecimiento y el desarrollo son características clave para los niños y constituyen marcadores sensibles de salud y nutrición. Para el pediatra es indispensable su evaluación y seguimiento como parte de la consulta de niños sanos.
- La nutrición adecuada de la madre durante la gestación y de los niños durante los primeros años de vida es fundamental para lograr una buena salud en etapas posteriores y en la edad adulta. Por el contrario, la nutrición inadecuada durante los periodos críticos puede conducir a malnutrición por déficit y exceso y a enfermedades cró-

nicas en la edad adulta.

- La reducción de proteínas en las fórmulas infantiles induce respuestas metabólicas y endocrinas parecidas a las obtenidas con la alimentación con leche humana, la cual es insustituible.
- La alimentación con leche humana reduce la obesidad en un 20% en etapas posteriores del crecimiento. Los niños amamantados tienen mejor habilidad para regular la sensación de hambre y saciedad.
- El inicio de la alimentación complementaria debe ser a los 6 meses de edad.
- El elevado aporte proteico y el alto consumo de bebidas azucaradas industrializadas están asociados a mayor riesgo de obesidad.
- Un suministro bajo de ácidos grasos  $\omega$ -3 y elevado de ácidos grasos  $\omega$ -6 durante el desarrollo inicial se asocia a características posteriores del síndrome metabólico, como dislipidemia, resistencia a la insulina e hiperfagia.
- El incremento del número de bacteroides en la microbiota intestinal predispone al almacenamiento de energía y obesidad.
- Se ha reportado una asociación entre obesidad y valores bajos de vitaminas A, D, calcio, hierro y zinc, pero sus mecanismos no están del todo claros.

- La nutrición adecuada en los primeros 1000 días de vida es fundamental para el pleno desarrollo del potencial humano; el periodo entre la concepción y los dos años de edad es una "ventana de tiempo crítica" para la promoción del crecimiento, el desarrollo y una salud óptimos.

## RECOMENDACIONES

- La reducción de nacimientos pre-término y disminución de los factores de riesgo para ECRN debe ser competencia de obstetras y pediatras, a fin de promover la salud a largo plazo.
- Se recomienda una intervención médica precoz y adecuada, en especial en los períodos de rápido crecimiento, a fin de prevenir la obesidad en niños, ya que está asociada con alto riesgo de persistencia en la edad adulta.
- Se recomienda la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida y en forma ideal hasta los 2 años, ya que está comprobado que la ingesta excesiva de proteínas en esta etapa está asociada con obesidad en años posteriores.
- La alimentación complementaria debe iniciarse a los 6 meses de edad.
- Cuando sea imposible continuar la lactancia materna y se haya iniciado la alimentación complementaria, se deben administrar fórmulas infantiles de continuación con bajo contenido proteico de alta calidad, en lugar de la leche entera de vaca, ya que ésta proporciona un aporte muy elevado de proteínas y grasa saturada.
- Es necesario ajustar las recomendaciones venezolanas actuales de vitamina D para niños y adolescentes obesos.
- Se recomienda una ingesta de fibra dietética acorde a la edad del niño, ya que ésta desempeña un papel determinante en la microbiota intestinal.
- Durante el primer año de vida no debe agregarse sal a las preparaciones; se debe restringir el consumo de alimentos industrializados por su alto contenido de sodio. No se debe permitir el añadido de sal en la mesa.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Series N° 916. Geneva 2003; 149 p.
2. Macías-Tomei C, Maulino N. Obesidad y síndrome metabólico. En: L. Machado, I. Espinoza, R. Santiago (eds.). Nutrición Pediátrica. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Editorial Médica Panamericana. Caracas 2009, pp.241-272.
3. Beyerlein A, von Kries R. Breastfeeding and body composition in children: will there ever be conclusive empirical evidence for a protective effect against overweight?. *Am J Clin Nutr* 2011; 94 (Suppl.):1772S–1775S.
4. Koletzko B, Brands B, Poston L, Godfrey K, Demmelmair H. Early nutrition programming of long-term health. *Proc Nutr Soc* 2012;71: 371–378.doi:10.1017/S0029665112000596.
5. Andrade de Oliveira AM. Epidemiological and Clinical Aspects in a Developing Country. In: S.A. Yuca (editor). *Childhood Obesity. InTech*. Rijeka, Croatia 2012, pp. 3-14.
6. Institute of Medicine (IOM). Committee on Obesity Prevention Policies for Young Children. In: L.L. Birch, L. Parker, A. Burns (Editors). *Early Childhood Obesity Prevention Policies. The National Academies Press*. Washington, DC 2011; 140 p.
7. Agostoni C, Baselli L, Mazzoni MB. Early nutrition patterns and diseases of adulthood: A plausible link?. *Europ J Int Med* 2013; 24: 5-10.
8. Vasylyeva T. Genetics of obesity. In: R.J. Ferry (editor). *Nutrition and Health: Management of pediatric obesity and diabetes. Humana Press*. New York 2011, pp. 3-17.
9. Patel MS, Srinivasan M. Programación metabólica en la vida posnatal inmediata. *Ann Nestlé* 2011; 69 (2): 18-28.
10. Reifsnider E, Mendias E. Early infant feeding influences and weight of children. In: S.A. Yuca (editor). *Childhood Obesity. InTech*. Rijeka, Croatia 2012, pp. 15-52.
11. López-Blanco M, Landaeta-Jiménez M, Macías-Tomei C. Contribución del Crecimiento prenatal y posnatal temprano en las enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición. *An Venez Nutr* 2013a; 26 (1):26-39.
12. Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escribano J, Scaglioni S, Giovannini M, et al. Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *Am J Clin Nutr* 2009a; 89 (Suppl.):1502S–1508S

- 13.** Fall C. Evidence for the intra-uterine programming of adiposity in later life. *Ann Hum Biol* 2011; 38 (4): 410-428.
- 14.** Heinberg L, Thompson K. The obesity epidemic in children and adolescents. In: L. Heinberg, K. Thompson (editors). *Obesity in Youth: causes, consequences, and cures*. American Psychological Association. Washington, DC 2009, pp. 3-14.
- 15.** Mutch D, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J* 2005; 12: 1602-1616.
- 16.** Michaelsen KF, Larnkjær A, Mølgaard C. Amount and quality of dietary proteins during the first two years of life in relation to NCD risk in adulthood. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 781-786.
- 17.** Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007;261:412-417.
18. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49:112-125.
- 19.** Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding Preterm Infants Today for Later Metabolic and Cardiovascular Outcomes. In: R. Uauy (editor). *Global Neonatal Consensus Symposium: Feeding the Preterm Infant*. *J Pediatr* 2013; 162 (3) (Suppl. 1): S7-S16.
- 20.** Kramer MS, Fombonne E, Igumnov S, Vanilovich I, Matush L, Mironova E, et al. Promotion of breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) Study Group. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child behavior and maternal adjustment: evidence from a large, randomized trial. *Pediatrics* 2008;121(3): e435-e440. Disponible en: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/121/3/e435](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/121/3/e435). [Fecha de consulta: 20 de junio 2014].
- 21.** MulchandP. Programación metabólica en la vida posnatal inmediata. *Ann NutrMetab*2011;58 (Suppl 1):18–28.
- 22.** Twells L, Newhook LA, Ludlow V. Can breastfeeding reduce the risk of childhood obesity?. In: S.A. Yuca (editor). *Childhood Obesity*. InTech. Rijeka, Croatia 2012, pp .53-78.
- 23.** Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity- a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1247-1256
- 24.** Gale C, Logan KM, Santhakumaran S, Parkinson JRC, Hyde MJ, Modi N. Effect of breastfeeding compared with formula feeding on infant body composition: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*2012; 95:656–669.
- 25.** Li R, Fein SB, Grummer-Strawn LM. Association of breastfeeding intensity and bottle-emptying behaviors at early infancy with infants' risk for excess weight at late infancy. *Pediatrics*2008; 122: S77-S84. doi: 10.1542/peds.2008-1315j.
- 26.** American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the Use of Human Milk. Section on Breastfeeding. *Pediatrics* 2012;129 (3): e827-e841. doi:10.1542/peds.2011-3552.
- 27.** Koletzko B, Broekaert I, Demmelmair H, Franke J, Hannibal I, Oberle D, et al. Protein intake in the first year of life: a risk factor for later obesity? The E.U.Childhood Obesity Project. *Adv Exp Med Biol* 2005; 569: 69–79.
- 28.** Rigo J. Body Composition during the first year of life. *Nestlé Nutr Workshop SeriesPediatrProgram* 2006; 58: 65-78.
- 29.** Stettler N. Infant feeding practices and subsequent development of adipose tissue. In: H. van Goudoever, S. Guandalini, R.E. Kleinman (eds). *Early Nutrition: Impact on Short- and Long- Term Health*. *Nestlé NutrInst Workshop SerPediatr Program* 2011; 68, pp. 215–225.
- 30.** Tounian P. Programación hacia la obesidad infantil. *Ann Nestlé* 2011; 69 (2): 30-41.
- 31.** Vorster HH, Kruger A. Poverty, malnutrition, underdevelopment and cardiovascular disease: a South African perspective. *Cardiovasc J Afr* 2007;18(5):321-324.
- 32.** Weng S, Redsell S, Swift J, Yang M, Glazebrook C. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child* 2012; 97(12):1019-1026.
- 33.** Novak EM, Keller BO, Innis SM. Calidad de los lípidos alimentarios y consecuencias a largo plazo. *Nutrition Institute Workshop Series* 2010; 68: 29-31.
- 34.** Pedersen L, Lauritzen L, Brasholt M, Thora Buhl T, Bisgaard H. Polyunsaturated fatty acid content of mother's milk is associated with childhood body composition. *Pediatr Res* 2012; 72 (6): 631-636.
- 35.** Koletzko B, von Kries R, Closa R. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009b; 89:1836S–1845S.
- 36.** Huh SY, Rifas-ShimanSL, Taveras EM, Oken E, Gillman MW. Timing of solid food introduction and risk of obesity in preschool-aged children. *Pediatrics* 2011; 127(3):e544-551. Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/127/3/e544> [Fecha de consulta: 24 de mayo 2014].
- 37.** Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis?.*Lancet*2004; 363: 1642–1645.
- 38.** Koletzko B, Beyer J, Brands B, Demmelmair H, Grote V, Haile G, et al. Grupo de Estudio del Proyecto Europeo de Obesidad Infantil. Influencias tempranas de la nutrición sobre el crecimiento posnatal. *Nestlé Nutrition Institute Workshop Series* 2011a; 71: 4-8.

- 39.** Li R, Fein SB, Grummer-Strawn LM. Do infants fed from bottles lack self-regulation of milk intake compared with directly breastfed infants? *Pediatrics* 2010; 125: pe 1386-1393, Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/125/6/e1386.full.html> [Fecha de consulta: 27 de mayo de 2014].
- 40.** Agostoni C. Ghrelin, leptin and the neurometabolic axis of breastfed and formula-fed infants. *Acta Paediatr* 2005a;94:523-525.
- 41.** Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr* 2007; 137:S847-S849.
- 42.** Madsen AL, Schack-Nielsen L, Larnkjaer A, Molgaard C, Michaelsen KF. Determinants of blood glucose and insulin in healthy 9-month-old term Danish infants; the SKOT cohort. *Diabet Med* 2010;27:1350-1357.
- 43.** Koletzko B, Agostoni C, Bergmann R, Ritzenthaler K, Shamir R. Physiological aspects of human milk lipids and implications for infant feeding: a workshop report. *Acta Paediatr* 2011b;100:1405-1415.
- 44.** Savino F, Liguori S. Update on breast milk hormones: Leptin, ghrelin and adiponectin. *Clin Nutr* 2008, 27: 42-47.
- 45.** Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin-the classical, resistin-the controversial, adiponectin-the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 525-546.
- 46.** Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr* 2014; 111 (3):387-402.
- 47.** Bäckhed F. Programación del metabolismo del huésped por la microbiota intestinal. *Ann Nutr Metab* 2011;58 (Suppl. 2):44-52
- 48.** Reinhardt C, Reigstad CS, Bäckhed F. Intestinal microbiota during infancy and its implications for obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48(3):249-256.
- 49.** Bäckhed F, Ding H, Wang T. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:15718 -23.
- 50.** Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial para la alimentación del lactante y el niño pequeño. Ginebra 2002. Disponible en:[http://www.who.int/nutrition/publications/gs\\_infant\\_feeding\\_text\\_spa.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/gs_infant_feeding_text_spa.pdf). [Fecha de consulta: 28 de noviembre de 2009].
- 51.** World Health Organization. Evidence on the long-term effect of the breast feeding. Systematic reviews and meta-analyses. Breastfeeding and the risk of overweight and obesity in later life. In: World Health Organization. Geneva 2007, pp.25-33.
- 52.** Pando R, Gat-Yablonski G, Phillip M. Nutrition and Catch-up Growth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51 (Suppl. 3): S129-S130.
- 53.** Kerkhof GF, Willemsen RH, Leunissen RWJ, Breukhoven PE, Hokken-Koelega ACS. Health profile of young adults born preterm: Negative effects of rapid weight gain in early life. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4498-4506.
- 54.** Koletzko B, Bhutta ZA, Cai W, Cruchet S, El Guindi M, Fuchs GJ, et al. Compositional requirements of follow-up formula for use in infancy: Recommendations of an International Expert Group Coordinated by the Early Nutrition Academy. *Ann Nutr Metab* 2013; 62: 44-54. doi: 10.1159/000345906.
- 55.** Ong KK, Ahmed ML, Emmett P, Preece MA, Dunger DB, and 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: 967-971.
- 56.** López de Blanco M. Conceptos básicos del crecimiento y maduración. En: M. López. I. Izaguirre, C. Macías (editores). *Crecimiento y Maduración Física: Bases para el diagnóstico y seguimiento clínico*. Editorial Médica Panamericana. Caracas 2013b, pp. 3-8.
- 57.** Cooke RJ, Griffin IJ. Altered body composition in preterm infants at hospital discharge. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1269-1273.
- 58.** Thomas EL, Al Saud NB, Durighel G, Frost G, Bell JD. The effect of preterm birth on adiposity and metabolic pathways and the implications for later life. *Clin Lipidol* 2012; 7(3):275-288.
- 59.** Nainggolan L, Barclay L. Is Preterm Birth a Risk Factor for Later Diabetes? *JAMA*. 2014;311:575-576.
- 60.** Gianni ML, Mora S, Roggero P, Amato O, Piemontese P, Orsi A, et al. Regional fat distribution in children born preterm evaluated at school age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46:232-235
- 61.** Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F. Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes* 2006; 30 (Suppl. 4):S11-S17
- 62.** Williams SM, Goulding A. Patterns of growth associated with the timing of adiposity rebound. *Obesity* 2009; 17 (2):335-341. doi: 10.1038/oby.2008.547.
- 63.** Saavedra JM, Deming D, Dattilo A, Reidy K. Lecciones del estudio sobre la alimentación de lactantes y niños pequeños en Norteamérica: lo que comen los niños e implicaciones en cuanto a prevención de la obesidad. *Ann Nestlé* 2013; 71: 27-36.
- 64.** Moorcroft K E, Marshall JL, McCormick FM. Association between timing of introducing solid foods and obesity in infancy and childhood: A systematic review. *Mat Child Nutr* 2011; 7 (1):3-26.

- 65.** Herrera M, Machado L, Villalobos D. Nutrición en recién nacidos a término y en niños de 1 a 6 meses. *Arch Venez Puer Pediatr* 2013; 76 (3): 119-127.
- 66.** Mennella JA. Ontogeny of taste preferences: basic biology and implications for health. *Am J Clin Nutr* 2014; 99 (Suppl.):704S-711S.
- 67.** Poskitt EME, Breda J. Complementary feeding and non communicable diseases: Current knowledge and future research needs. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 819-822.
- 68.** Li R, Magadia J, Fein SB, Grummer-Strawn LM: Risk of bottle-feeding for rapid weight gain during the first year of life. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 431-436.
- 69.** Torres-Cárdenas M, Pérez BM, Landaeta-Jiménez M, Vásquez-Ramírez M. Consumo de alimentos y estado nutricional según estrato socioeconómico en una población infantil de Caracas. *Arch Venez Puer Pediatr* 2011; 74 (2): 2-9.
- 70.** Food and Agricultural Organization (FAO). Human Energy Requirements Report of a Joint Expert Consultation. Food and Agriculture Organization. Rome 2004.
- 71.** Michaelsen KF, Greer FR. Protein needs early in life and long-term health. *Am J Clin Nutr* 2014; 99 (Suppl.): 718S-722S.
- 72.** Agostoni C, Scaglioni S, Ghisleni D, Verduci E, Giovannini M, Riva E. How much protein is safe? *Int J Obes* 2005b; 29: S8-S13.
- 73.** Axelsson I. Effects of high protein intakes. *Nestlé Nutr Workshop Series Pediatr Program* 2006; 58: 121-131.
- 74.** López-Luzardo M. Las dietas hiperproteicas y sus consecuencias metabólicas. *An Venez Nutr* 2009; 22 (2): 95-104.
- 75.** Guerra M, Hernández MN, López M, Alfaro MJ. Valores de referencia de proteínas para la población venezolana. *Arch Latinoam Nutr* 2013; 63 (4). 278-292.
- 76.** De Filippo C, Cavalieri A, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Marsari S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107 (33): 14691-14696. Disponible en: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1005963107>[Fecha de consulta: 27 de mayo de 2014].
- 77.** Hu FB, Malik VS. Sugar-sweetened beverages and risk of obesity and type 2 diabetes: Epidemiologic evidence. *Physiol Behav* 2010; 100(1):47-54.
- 78.** Massougbodji J, Le Bodo Y, Fratu R, De Wals P. Reviews examining sugar-sweetened beverages and body weight: correlates of their quality and conclusions. *Am J Clin Nutr* 2014 ;99(5):1096-1104.
- 79.** Olivares S. Actitudes y prácticas sobre alimentación y actividad física en niños obesos y sus madres en Santiago, Chile. *Rev Chil Nutr* 2006;33:170-179.
- 80.** Fox MK, Condon E, Briefel RR, Reidy KC, Deming DM. Food consumption patterns of young preschoolers: Are they starting off on the right path? *J Am Diet Assoc* 2010; 110(12):S52-S59.
- 81.** Del Real S, Fajardo Z, Solano L, Páez MC, Sánchez A. Patrón de consumo de alimentos en niños de una comunidad urbana de Valencia, Venezuela. *Arch Latinoam Nutr* 2005, 55(3): 279-286.
- 82.** Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444:1022-1023.
- 83.** World Health Organization. Fats and fatty acids in human nutrition. In: World Health Organization. Geneva 2008, pp.25-33.
- 84.** Macé K, Shakhhalili Y, Aprikian O, Stan S. Dietary fat and fat types as early determinants of childhood obesity: a reappraisal. *Int J Obes* 2006; 30 (Suppl.4): S50-S57.doi:10.1038/sj.ijo.0803519.
- 85.** Machado-Ponte L, Mejias A. Dislipidemia en el niño, niña y adolescente. En: L. Machado, I. Espinoza, R. Santiago (eds.). *Nutrición Pediátrica. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Editorial Médica Panamericana. Caracas 2009, pp.273-300.*
- 86.** Noguera D, Márquez JC, Campos Cavada I, Santiago R. Alimentación complementaria en niños sanos de 6 a 24 meses. *Arch Venez Puer Pediatr* 2013; 76 (3): 128-135.
- 87.** Machado de Ponte L, Macías de Tomei C, Mejias A, Méndez C, Merino G. Manejo integral de las dislipidemias en niños y adolescentes. *Arch Venez Puer Ped* 2010; 73 (2): 73-78.
- 88.** Daniels S, Frank R. Greer and the Committee on Nutrition Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics* 2008;122;198-208.
- 89.** III Consenso Nacional para el manejo del paciente con dislipidemia. Manejo integral de las dislipidemias en niños, niñas y adolescentes. *Avances Cardiol* 2014; 34 (Supl. 1):S90-S98.
- 90.** Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46:99-110.
- 91.** Viso González ME, Solano L, Sánchez A, Portillo Z, Llovera D. Serum leptin in eutrophic and overweight Venezuelan children and adolescents. *Arch Latinoam Nutr* 2005;55 (1):47-54.

- 92.** GalvãoCândido F, Bressan J. Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? *Int J Mol Sci* 2014; 15(4):6569-91. doi: 10.3390/ijms15046569.
- 93.** Wortsman J, Matsuoka L, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:690–693.
- 94.** Pacífico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Bonci E, Olivero E, et al. Low 25(OH) D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents. *Europ J Endocrinol* 2011; 165: 603–611.
- 95.** Rajakumar K, de Las Heras J, Chen TC, Lee S, Holick MF, Arslanian SA. Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1560–1567. doi:10.1210/jc.2010-2388.
- 96.** Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK, Harris RA, Keeton D, Huang Y, et al. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily Vitamin D3 supplementation in black youth: 25-Hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4584–4591.
- 97.** Macías-Tomei C, Palacios C, Mariño M, Carías D, Noguera D, Chávez JF. Revisión de los valores de referencia de calcio, vitamina D, fósforo, magnesio y flúor en Venezuela. *Arch Latinoam Nutr* 2013; 63 (4): 362–378.
- 98.** García OP, Long KZ, Rosado JL. Impact of micronutrient deficiencies on obesity. *Nutr Rev* 2009; 67(10): 559-572.
- 99.** De Souza Valente da Silva L, Valeria da Veiga G, Ramalho RA. Association of serum concentrations of retinol and carotenoids with overweight in children and adolescents. *Nutrition* 2007;23(5):392-397.
- 100.** Marks GC, Al-Mamun A, Long KZ. Low serum concentrations of carotenoids and vitamin E are associated with high adiposity in Mexican-American children. *J Nutr* 2014; 144(4):489-495.
- 101.** Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000; 14: 1132–1138.
- 102.** Novotny R, Daida YG, Acharya S, Grove JS, Vogt TM. Dairy intake is associated with lower body fat and soda intake with greater weight in adolescent girls. *J Nutr* 2004; 134: 1905–1909.
- 103.** Pinhas-Hamiel O, Newfield RS, Koren I, Agmon A, Lilos P, Phillip M. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 416-418.
- 104.** Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics* 2004; 114:104-108.
- 105.** Del Giudice EM, Santoro N, Amato A, Brienza C, Calabró P, Wiegerinck ET, et al. Hepcidin in obese children as a potential mediator of the association between obesity and iron deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (12): 5102-5107.
- 106.** Pizarro F; Olivares M, Kain J. Hierro y zinc en la dieta de la población de Santiago. *Rev Chil Nutr* 2005; 32 (1): 19-27. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S071775182005000100002&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071775182005000100002&lng=es&nrm=iso). [Fecha de consulta: 22 de junio 2014].
- 107.** Weisstaub G, Hertrampf E, López de Romaña D, Salazar G, Bugueño C, Castillo-Duran C. Plasma zinc concentration, body composition and physical activity in obese preschool children. *Biol Trace Elem Res* 2007; 118:167–174.
- 108.** Grimes CA, Riddell LJ, Campbell KJ, Nowson CA. Dietary salt intake, sugar-sweetened beverage consumption, and obesity risk. *Pediatrics* 2012; 131(1):14–21.
- 109.** He FJ, Marrero NM, Mc Gregor GA. Salt intake is related to soft drink consumption in children and Adolescents: A Link to Obesity? *Hypertension* 2008; 51(3): 629-634.
- 110.** Libuda L, Kersting M, Alexy U. Consumption of dietary salt measured by urinary sodium excretion and its association with body weight status in healthy children and adolescents. *Public Health Nutr* 2012;15(3):433–441.

### **CRECIMIENTO, NUTRICIÓN TEMPRANA Y RIESGO DE DIABETES Y SÍNDROME METABÓLICO (GROWTH, EARLY CHILD NUTRITION AND RISK OF DIABETES AND METABOLIC SYNDROME)**

**Joalice Villalobos (1), María Esperanza Velásquez (2), Ángela Farías (2), Anabel Mejías (3)**

(1) Pediatra. Especialista en Endocrinología Pediátrica. Fundación Hospital de Especialidades Pediátricas. Maracaibo.

(2) Pediatra. Especialista en Endocrinología Pediátrica. Hospital de Niños J. M. de los Ríos. Caracas.

(3) Pediatra. Especialista en Endocrinología Pediátrica. Hospital IVSS Dr. Domingo Luciani. Caracas.

**Autor Corresponsal:**

Joalice Villalobos

**Dirección:** Fundación Hospital de Especialidades Pediátricas. Prolongación Circunvalación 2. Sector Plaza de Toros. Maracaibo-Venezuela.

**Teléfonos:** +584127714480

**Correo electrónico:** joalicevr@gmail.com

**Título abreviado:** Crecimiento, nutrición, diabetes y síndrome metabólico

## RESUMEN

El Síndrome Metabólico, la Diabetes tipo 1 (DM1) y Diabetes tipo 2 (DM2) son condiciones con tendencia a incrementar su incidencia en la población pediátrica, constituyéndose en las enfermedades crónicas más comunes en la niñez. Los estudios sobre epigenética permiten comprender la influencia del medio sobre la expresión de susceptibilidad a enfermedad crónica. La DM1 es una condición autoinmune, y existe evidencia de que esta autoinmunidad puede ser inducida tan temprano como en el primer trimestre de vida, factores nutricionales han sido involucrados como moduladores de esta autoinmunidad. La DM2 tiene estrecha relación con el desarrollo de Obesidad y Síndrome Metabólico, se ha relacionado con malnutrición in útero, ganancia de peso precoz y rápida en niños con bajo peso al nacer, rebote adiposo temprano y dietas hipercalóricas. Se ha otorgado un papel protector a la lactancia materna sobre el desarrollo tanto de DM1 como de DM2, así como la exposición temprana a proteínas complejas dietéticas, como las de la leche entera de vaca, constituyen factores de riesgo. Se recomienda la pesquisa de DM2 en niños mayores de 5 años con sobrepeso y otros factores de riesgo, así como promover el buen estado de salud durante la gestación y la niñez mediante una dieta adecuada y ejercicio, apoyando la lactancia materna.

**Palabras clave:** Síndrome Metabólico, Diabetes Mellitus tipo 1, Diabetes Mellitus tipo 2, Nutrición Temprana, Niños

## SUMMARY

The Metabolic Syndrome, type 1 diabetes (DM1) and type 2 diabetes (DM2) are conditions that tend to increase their incidence in the pediatric population, becoming the most common chronic diseases in childhood. Epigenetic studies allow us to understand the influence of environment on the expression of susceptibility to chronic disease. DM1 is an autoimmune condition, and there is evidence that this autoimmunity can be induced as early as the first quarter of life, nutritional factors have been implicated as modulators of this autoimmunity. DM2, in close connection with the

development of obesity and metabolic syndrome has been associated with malnutrition in utero, early and rapid gain weight in children with low birth weight, early adiposity rebound and high-calorie diets. Has been granted a protective role of breastfeeding on the development of both DM1 and DM2, and early exposure to complex dietary proteins, such as those of whole cow's milk, are risk factors. The screening of DM2 in children older than 5 years with overweight and other risk factors is recommended, as well as promoting good health during pregnancy and childhood through proper diet and exercise, supporting breastfeeding.

**Key words:** Metabolic Syndrome, Type 1 Diabetes, Type 2 Diabetes, Early nutrition, Children

## INTRODUCCIÓN

La diabetes es una de las enfermedades crónicas más comunes en la niñez; la diabetes tipo 1 es la que tradicionalmente se observa en este grupo etario, con una tendencia a incrementar su incidencia al pasar de los años (1,2). Con la epidemia mundial de obesidad, de la cual no escapa la población infantil, se observa un incremento progresivo de la incidencia de síndrome metabólico y diabetes tipo 2 en niños menores de 10 años (3,4).

En Venezuela los reportes de síndrome metabólico en niños son aislados y la prevalencia varía entre 3,4% y 13,6%, dependiendo de la población estudiada; es más frecuente en adolescentes (5,6). En el Hospital de Niños J.M. de Los Ríos de Caracas, el centro que atiende al mayor número de niños con diabetes en Venezuela, en la consulta por esta patología se observó un aumento de la frecuencia de diabetes tipo 2 de 1,7% a 7,3% entre 1987 y 2002 (7). La epigenética constituye una base molecular sólida que permite comprender la influencia del medio ambiente en el fenotipo de la próxima generación y en las venideras, lo cual incluye susceptibilidad a enfermedad crónica (8, 9). Por lo tanto, la capacidad de expresión de la información genética depende de la interacción del individuo con el ambiente y se hace infinita, así como las posibilidades de intervención.

En el presente artículo se presenta la relación que existe entre la nutrición temprana y el riesgo diabetes y síndrome metabólico.

## NUTRICIÓN TEMPRANA Y RIESGO DE DIABETES TIPO 1

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una afección crónica autoinmune que se caracteriza por la pérdida selectiva de células beta ( $\beta$ ), productoras de insulina, en los islotes pancreáticos en individuos genéticamente susceptibles. La presentación clínica es precedida por un período asintomático de duración variable, durante el cual aparecen auto-anticuerpos en la circulación periférica como marcadores de la autoinmunidad emergente contra las células  $\beta$  (10).

Hay 4 auto-anticuerpos relacionados: Anticuerpo contra Células de los Islotes (ICA –siglas en inglés-), Anticuerpos contra Insulina (AAI –siglas en inglés-), anticuerpos contra la isoforma 65-kD de la Descarboxilasa del Ácido Glutámico (GAD) y contra la molécula IA-2 relacionada con la tirosino-fosfatasa (IA-2A). El número de auto-anticuerpos detectable está inequívocamente relacionado con el riesgo de progresión a la forma clínica de DM1, demostrado tanto en estudios familiares como en cohortes de población general. La positividad para 3-4 anticuerpos se asocia con un riesgo de desarrollar DM1 en el rango de 60-100% en los siguientes 5 a 10 años (11).

Existe evidencia de que esta autoinmunidad puede ser inducida tan temprano como en el primer trimestre, de vida, lo que otorga un papel crítico a los factores ambientales en la patogénesis de DM1 (11-13).

Está demostrado que algunos Antígenos de Histocompatibilidad DR (HLA-DR) están asociados con la DM1, aunque se ha observado que solo uno de cada 20 sujetos con alta susceptibilidad desarrolla la enfermedad, lo que soporta un fuerte impacto ambiental en el desarrollo de esta (11).

Estudios en gemelos monocigotos muestran que sólo del 13% al 33% de los pares comparte la enfermedad, lo que indica que hay una discordancia genética adquirida posconcepcional o una exposición putativa diferente a factores ambientales (11).

En la última mitad del siglo XX ocurrió un aumento considerable de la incidencia de DM1 en el mundo, lo cual no puede ser explicado exclusivamente a un aumento de la susceptibilidad genética de la población, sino más bien pareciera ser reflejo de cambios ambientales y en el estilo de vida. En países desarrollados, la incidencia de DM1 está aumentando a mayor velocidad, en especial en los niños menores de 5 años de edad. Además se ha observado en individuos que migran de zonas con baja incidencia de DM1 a zonas de alta incidencia, un aumento de su frecuencia (13).

Varios factores exógenos, dietéticos y virales, se han mencionado como inductores de los fenómenos inmunológicos que llevan a la destrucción de células  $\beta$  y finalmente a la aparición de la enfermedad (10, 11).

La lactancia materna exclusiva por menos de 3 meses y la exposición temprana a proteínas complejas dietéticas, como las de la leche entera de vaca, constituyen factores de riesgo para la progresión de la autoinmunidad de la célula  $\beta$  o la aparición de DM1. Otros factores involucrados en la predisposición a DM1 son: falta de suplementación con vitaminas, exceso de peso al nacer y una rápida ganancia de peso durante la infancia (10).

Se sugiere que la leche humana puede proteger contra la DM1 a través de la inmunoglobulina A secretora, que le confiere mejor respuesta inmune al niño y un aumento de la proliferación de células  $\beta$ , en comparación con los alimentados con fórmulas infantiles también se presume que la protección puede deberse a la exposición tardía a antígenos alimentarios. La leche humana contiene varias citocinas y factores de crecimiento que afectan la maduración del Tejido Linfoide Intestinal (GALT –por sus siglas en inglés-), lo que facilita el desarrollo de una tolerancia oral normal (11).

Varias teorías han intentado explicar la potencial diabetogenicidad de la leche entera de vaca; la exposición temprana a la insulina bovina podría asociarse con el desarrollo de autoinmunidad y la pérdida del proceso de tolerancia. Los efectos promotores de DM1 estarían mediados por GALT, a través de cambios en la permeabilidad intestinal (11). Sin embargo, hay estudios epidemiológicos y modelos animales que no han podido replicar la asociación

entre el consumo temprano de leche de vaca y el desarrollo de DM1 (14).

Los mecanismos mediante los cuales una fórmula infantil altamente hidrolizada puede proveer protección contra la autoinmunidad de la célula  $\beta$  y la DM1 no están del todo claros. Los posibles mecanismos son: (10)

- Eliminación de la exposición temprana a insulina bovina intacta.
- Permeabilidad intestinal disminuida.
- Inducción de la maduración de células T regulatorias en el GALT.
- Modificación de la microflora intestinal.

En general se desconocen los mecanismos de acción de los diferentes nutrientes que pueden tener un rol en el desarrollo de la autoinmunidad de la célula  $\beta$ . También queda por definir si la exposición a los nutrientes promueve la autoinmunidad de la célula  $\beta$  o acelera el proceso ya iniciado (11).

Algunas evidencias que requieren estudios más rigurosos sugieren que podría ser posible manipular la autoinmunidad de la célula  $\beta$  mediante la intervención nutricional durante la niñez (10).

Hasta ahora no se ha detectado un factor nutricional que esté inequívocamente involucrado en el desarrollo de DM1. Por lo tanto, se requieren más investigaciones que confirmen la contribución de factores dietéticos tempranos en el desarrollo de autoinmunidad de la célula  $\beta$  y DM1, ya que este conocimiento puede proveer medidas para una prevención primaria segura y efectiva de la DM1 (10,11).

## NUTRICION TEMPRANA Y RIESGO DE DIABETES TIPO 2

La pandemia de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) requiere con urgencia de nuevos enfoques para prevenirla, retrasar su progresión y limitar sus consecuencias tomando en consideración la fisiopatología y las nuevas perspectivas de los estudios genéticos y epigenéticos (15-17).

La dieta se encuentra entre los factores ambientales que parecen afectar a las marcas epigenéticas. Una nutrición inadecuada po-

dría estar implicada en un incremento del riesgo a sufrir enfermedades metabólicas (18).

Aunque se plantea que la obesidad y la DM2 son resultado de las interacciones entre la nutrición y la genética, hasta el momento se ha avanzado poco en el conocimiento de los genes específicos que contribuyen a ambas enfermedades (19).

La DM2 se desarrolla debido a una respuesta inadecuada de las células  $\beta$  pancreáticas y del tejido adiposo frente a un exceso de sustratos energéticos, lo que se traduce en un almacenamiento ectópico de grasa, resistencia a la insulina, concentraciones elevadas de citoquinas inflamatorias y estrés metabólico. Finalmente, conduce a una disminución de la secreción de insulina y apoptosis de la célula  $\beta$ , lo que conlleva a una incapacidad para compensar la resistencia a la insulina (20).

Hay evidencia que demuestra que la malnutrición calórica o una dieta baja en proteínas durante el embarazo están implicadas en la programación de la descendencia para el desarrollo de obesidad y diabetes. La desnutrición induce cambios epigenéticos en las vías hipotalámicas fetales que regulan el metabolismo (18-20). Se ha demostrado que el riesgo de DM2 en la edad adulta se incrementa tanto por bajo peso al nacer como por la exposición a un corto período de desnutrición moderada o severa, en la etapa prenatal o posnatal (21-23).

Queda aún sin resolver si la insulinoresistencia es de causa primariamente genética o es una consecuencia de la desnutrición in útero.

También se ha observado que la ganancia de peso precoz y rápida en niños con bajo peso al nacer eleva el riesgo de desarrollar DM2; se piensa que esto es atribuible a que estos niños, pequeños y delgados al nacer, tienen poca masa muscular y si desarrollan mucha masa corporal durante el primer año de vida, ocurre una desproporción entre la masa magra y la masa grasa, lo cual podría llevar a la insulinoresistencia y posteriormente a la DM2 (22,23). Aunque el conocimiento sobre el impacto de la leche humana en el desarrollo futuro de DM2 es escaso, hay evidencias que demuestran menor incidencia de esta enfermedad en quienes re-

cibieron lactancia materna exclusiva que en aquellos alimentados con fórmulas artificiales. Además, se ha reportado una asociación protectora entre la duración de la lactancia materna y la incidencia de DM2 en niños (24).

También hay evidencia que soporta que la exposición a diabetes u obesidad materna son determinantes relacionados con DM2 en la niñez. La exposición combinada de DM2 y obesidad materna in útero eleva el riesgo de DM2 en la descendencia, lo cual también se observa en adultos jóvenes expuestos a DM1 in útero, lo que sugiere que los efectos de la exposición a la hiperglicemia son similares, sin importar el tipo de diabetes (24-26).

Otro aspecto a considerar es si los constituyentes de la leche de madres diabéticas podrían afectar a su descendencia. Se sabe que los niveles de glucosa en la leche de diabéticas moderadamente controladas son más elevados y variables que los de las no diabéticas. Sin embargo, a la fecha, la evidencia es insuficiente para determinar si la leche humana previene la DM2 en la descendencia de mujeres con diabetes gestacional o si tendría efectos menos beneficiosos sobre el crecimiento y la salud de estos niños (25,26).

La prediabetes, en la cual la tolerancia a la glucosa, la glucosa en ayunas o ambas están alteradas, se asocia con un aumento de la probabilidad de incidencia de diabetes y enfermedades cardiovasculares. El manejo efectivo de la prediabetes puede prevenir o retrasar la aparición de ambos trastornos. El estilo de vida (mejoramiento de la dieta, aumento del ejercicio o ambos) puede reducir el riesgo de la incidencia de diabetes, pero fuera de los ensayos clínicos, la adherencia es un reto (27).

En teoría al intervenir a los pacientes en estado de prediabetes se podría evitar el deterioro progresivo de las células  $\beta$  o por lo menos desacelerarlo. Es razonable anticipar que la detección y tratamiento de la prediabetes sea una estrategia eficiente para lidiar con la epidemia de DM2 y mucho más si esta se realiza a edades tempranas (28).

La pesquisa de DM2 en niños con sobrepeso y otros factores de riesgo se recomienda a partir de los 10 años de edad (29). Sin embargo, tomando en cuenta que: en la población venezolana hay

reportes de 37% de pacientes con DM2 en edades comprendidas entre 5 y 9 años (7), el ser hispanoamericanos incrementa el riesgo, y el método para pesquisa está al alcance de cualquier centro de salud con laboratorio clínico básico, las recomendaciones se adaptaron a la realidad del país (Tabla 1).

**Tabla 1.** Pesquisa de DM2 en niños asintomáticos

<p><b>Criterio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrepeso (IMC &gt; percentil 90 para la edad y sexo, o peso &gt; 120% del ideal para la estatura)</li> </ul> <p><b>Más dos de los siguientes factores de riesgo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia Familiar de DM2 en primero o segundo grado</li> <li>• Signos de insulinoresistencia o condiciones asociadas a insulinoresistencia (acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico, nacido pequeño para edad gestacional)</li> <li>• Historia Materna de Diabetes durante su gestación.</li> </ul> <p>Edad de inicio: 5 años Frecuencia: cada 3 años Método empleado: Glucosa plasmática en ayuna o Curva de Tolerancia Glucosada de 2 horas.</p>
--

ADA Modificado (29).

**Tabla 2.** Criterios Diagnóstico de Prediabetes

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosa plasmática en ayunas entre 100 y 125mg/dL, o</li> <li>• Glucosa plasmática a las 2 horas poscarga de glucosa (1,75mg/kg, máximo 75g) entre 140 y 199mg/dL</li> </ul>
---

ADA. OMS (29).

**Tabla 3.** Criterios Diagnóstico de Diabetes

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosa plasmática en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL, o</li> <li>• Glucosa plasmática a las 2 horas poscarga de glucosa (1,75mg/kg, máximo 75g) mayor o igual a 200mg/dL, o</li> <li>• Glucosa plasmática al azar mayor o igual a 200mg/dL, acompañado de síntomas de hiperglicemia.</li> <li>• En ausencia de síntomas la prueba debe ser repetida para confirmar el diagnóstico</li> </ul>
---

ADA.OMS (29).

Los criterios diagnósticos de prediabetes y DM 2 se muestran en las tablas 2 y 3, respectivamente. No se utiliza HbA1c, ya que en Venezuela los métodos no están estandarizados.

La programación fetal y neonatal parece contribuir mucho con la susceptibilidad a la obesidad, la disfunción de las células β, el tejido adiposo y el síndrome metabólico (28,30). Los eventos y el estilo de vida a una edad temprana podrían afectar sustancialmente la susceptibilidad a la DM2. Sin embargo, se deberá tener cuidado de no introducir intervenciones en las etapas críticas del desarrollo sin evidencia de la seguridad y la eficiencia a corto y largo plazo. Mientras tanto, hay que promover el mantenimiento de un buen estado de salud durante la gestación y la primera infancia mediante una dieta adecuada y ejercicio, buena calidad en la atención obstétrica, neonatal y pediátrica, y apoyar la lactancia materna exclusiva, sobre todo en los grupos de bajo nivel socioeconómico que están en mayor riesgo (31,32).

### CRECIMIENTO COMPENSATORIO EN NIÑOS PRETÉRMINO Y RIESGO DE DIABETES Y SÍNDROME METABÓLICO

Los niños pretérmino tienen mayor riesgo de diabetes y síndrome metabólico en la edad adulta (33). La incidencia de nacimientos prematuros está aumentando en todo el mundo; los primeros niños pretérmino que recibieron los cuidados pre y neonatales modernos ahora están en la década de los treinta, una edad en la que la incidencia de enfermedades cardiometabólicas es baja; sin embargo, los datos de las cohortes de nacidos pretérmino antes de la introducción de la atención moderna sugieren mayor riesgo de DM2. En adultos jóvenes, con antecedentes de bajo peso al nacer o prematuridad se ha descrito aumento de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, incluyendo presión arterial más alta, masa magra corporal más baja, deterioro de la regulación de la glucosa y tal vez un perfil lipídico más aterogénico (34).

Las alteraciones fisiológicas que determinan las relaciones entre eventos en la vida temprana y etapas posteriores son complejas, e involucran mecanismos endocrinos y celulares con cambios estruc-

turales bajo la influencia de factores ambientales y epigenéticos (35). En la vida fetal los tejidos y los órganos presentan períodos críticos del desarrollo que coinciden con los períodos de división celular rápida. La adaptación a la falta de nutrientes u oxígeno es disminuir la división celular, que parece ser uno de los mecanismos por los cuales la subnutrición puede producir cambios permanentes y esta es la base de la Hipótesis de Barker. Hay evidencia de que el pobre crecimiento fetal reduce la cantidad de células pancreáticas y la producción de insulina, y disminución de la sensibilidad hepática a la insulina, lo cual predispone a DM2. Igualmente la elevación de la presión arterial podría explicarse por la disminución de la elasticidad de las arterias, el exceso de glucocorticoides y la disminución de glomérulos renales en niños con peso bajo al nacer (36). Sobre esta base de susceptibilidad influye el ambiente en la etapa posnatal.

El niño pretérmino tiene características que se deben considerar al evaluar el crecimiento compensatorio. El que nace con peso adecuado para su edad gestacional crece más lento en las primeras semanas y su crecimiento compensatorio se realiza en un periodo mayor que en un niño a término pequeño para la edad gestacional, periodo que puede durar hasta cuatro años. Los muy prematuros y con severo retardo de crecimiento, especialmente de longitud, tienen menos probabilidad de alcanzar una talla normal y en especial si los padres tienen talla baja (37).

El recién nacido prematuro y en especial el nacido pequeño para la edad gestacional, además de tener mayor probabilidad de una ganancia de peso rápida, si esta ocurre en los primeros 3 meses, se asocia con mayor resistencia a la insulina durante toda la niñez y la adolescencia, lo cual aumenta el riesgo de DM2 (33,37,38,39). Igualmente, se ha observado una asociación inversa entre la edad gestacional y los niveles de insulina durante la primera infancia (38,40).

Además de esta predisposición a la ganancia rápida de peso en estos niños, una ingesta energética excesiva en etapas tempranas de la vida incrementa el riesgo (41).

En cuanto a estilo de vida, se ha determinado que los adultos nacidos muy pequeños o muy prematuros realizan menos actividad física y comen menor cantidad de frutas y de productos lácteos (33).

El parto prematuro y peso muy bajo al nacer se han asociado con el síndrome metabólico en la vida posterior (41). Los estudios realizados en pacientes adultos con antecedente de nacimiento prematuro comparado con aquellos nacidos a término han reportado resultados heterogéneos, algunos no han encontrado diferencias significativas para la mayoría de los componentes del síndrome metabólico, sin embargo, se ha descrito un aumento de las LDL en los nacidos prematuros lo que puede representar un mayor riesgo para aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares (42).

En niños con antecedente de prematuridad se han reportado niveles más elevados de triglicéridos y mayor presión arterial sistólica y diastólica, así como mayor presión de pulso que en los nacidos a término (43,44).

En conclusión, existe una asociación entre el nacimiento prematuro y pequeño para edad gestacional y el riesgo de síndrome metabólico y diabetes durante toda la vida, pero los datos no son homogéneos y las asociaciones pueden ser afectadas por la heterogeneidad de cada población de estudio y por múltiples factores que pueden cambiar con el tiempo (33). Al ser condiciones multifactoriales, es difícil precisar el peso específico de cada factor de riesgo.

Si bien, la estrategia nutricional óptima en los neonatos prematuros está por definirse, la orientación de salud pública para fomentar un estilo de vida saludable es importante para las personas con antecedente de prematuridad (33).

Cualquier intervención en el estilo de vida que disminuya los factores de riesgo, en particular, la presión arterial, y aumento de la actividad física, podría tener un gran potencial para reducir la carga de enfermedad que de por vida tienen los nacidos pretérmino (34).

## ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA Y RIESGO DE DIABETES TIPO 2

La programación de la salud de un individuo no se detiene al nacer, ya que más tarde en la vida, el fenotipo puede ser influenciado por la forma en que el niño es alimentado, sus cuidados, exposición a alérgenos e infecciones, así como por las bacterias comensales que colonizan su intestino (45,46).

Una nutrición inadecuada puede originar modificaciones epigenéticas que podrían estar implicadas en un incremento del riesgo a sufrir enfermedades metabólicas. Pero al mismo tiempo, existe la esperanza de que una nutrición adecuada, con un aporte de compuestos que ayuden a mantener el nivel de metilación del ADN, pueda ayudar a revertir las marcas epigenéticas de riesgo, o prevenir los cambios de metilación que ocurren con la edad o por efecto de otros factores ambientales (47).

La Hipótesis del Origen de la Salud y Enfermedad propone que la DM2 se origina en la vida temprana (48). Esta postula que una alteración del crecimiento como resultado de déficit nutricional durante períodos importantes de crecimiento y desarrollo (vida fetal, lactancia y niñez), resultan en adaptaciones tempranas en estructura y función del cuerpo. Estas adaptaciones pueden beneficiar a corto plazo la supervivencia, pero pueden también incrementar el riesgo de enfermedades crónicas a largo plazo, incluyendo la DM2 (49).

Los efectos a largo plazo sobre la salud adulta de las alteraciones durante el desarrollo posnatal, incluyendo la desnutrición han sido menos estudiadas, excepto el efecto de la rápida ganancia de peso en los niños con bajo peso al nacer, ya previamente descrito (33,37-39).

La desnutrición prenatal así como la desnutrición a lo largo en la niñez y su subsecuente recuperación, pueden tener consecuencias metabólicas en la vida adulta, tales como: mayor riesgo de hiperglicemia y DM2 (50-52).

La hiperalimentación y la ganancia acelerada de peso han sido igualmente asociadas a enfermedad cardiometabólica. Muchos

estudios han demostrado la correlación positiva entre obesidad infantil y desórdenes metabólicos en el adulto, incluyendo DM2 (53). De hecho ha sido asociada con marcadores de edad biológica, como es la longitud del telómero leucocitario, relacionando la obesidad infantil con condiciones nosológicas de la vida adulta como son la enfermedad cardiovascular y la DM2 (54).

El momento en que ocurre el rebote adiposo ha sido relacionado con riesgo cardiometabólico (55). La incidencia acumulada de DM2 desciende desde 8,6% en personas cuyo rebote adiposo ocurrió antes de los 5 años, a 1,8% en aquellas que ocurrió después de los 7 años; el rebote adiposo temprano fue precedido de poca ganancia de peso en el primer año de vida (56). Este incremento de riesgo es independiente del peso al nacer (57).

En general, dietas hipercalóricas causan crecimiento acelerado, en particular en peso, en los primeros años de vida y puede ser un factor de riesgo, incluso más fuerte que el bajo peso al nacer, para el desarrollo de síndrome metabólico y DM2 (58). La composición de los alimentos, pareciera menos importante (59).

Un consumo de proteínas más alto en el segundo año de vida ha sido asociado a mayor índice de masa corporal al momento del rebote adiposo (60) a los 8 años de edad. Un menor porcentaje de ingesta proteica se ha relacionado a un rebote adiposo más tardío (61).

Se ha postulado que dietas ricas en grasa pueden alterar la tolerancia a la glucosa y disminuir la sensibilidad a la insulina. La composición de ácidos grasos de la dieta, a su vez, afecta la composición fosfolipídica de los tejidos, lo cual puede relacionarse a la acción de la insulina alterando la fluidez de las membranas y la señalización de la misma (62).

Datos sobre el efecto de los ácidos grasos trans sobre el metabolismo de la glucosa son escasos y no concluyentes (63).

Alta ingesta de grasa vegetal y ácidos grasos poliinsaturados han sido asociados con bajo riesgo de DM2 (64). Sin embargo, estudios recientes no han logrado demostrar beneficio en el alto consumo

de pescado y ácidos grasos omega-3 sobre el riesgo de DM2, a pesar del efecto beneficioso sobre múltiples factores asociados a la enfermedad cardiovascular (65,66).

El consumo de fibra incrementa el sentido de saciedad entre comidas y reduce la absorción de grasa y proteína, lo cual determina un menor consumo energético, con un efecto sobre el control de peso. Estos efectos están asociados a su capacidad para enlenteceer en tránsito intestinal permitiendo que los diferentes nutrientes estimulen las hormonas intestinales que interactúan con el centro del apetito (67).

El consumo elevado de fibra en niños entre 8 y 13 años con sobrepeso se ha asociado a menor riesgo de síndrome metabólico (67). Está demostrado que una dieta rica en fibra incrementa significativamente la sensibilidad a la insulina, en especial al utilizar granos completos (68).

El porcentaje de carbohidratos ingeridos no ha mostrado ser factor predictor de DM2. Sin embargo, se ha observado que dietas ricas en carbohidratos con bajo índice glicémico mejoran la sensibilidad a la insulina. La relevancia de la influencia del índice y carga glucémica ha sido variable. El consumo de bebidas azucaradas es un riesgo claro para el desarrollo de síndrome metabólico y DM2. Un alto consumo de fructosa trae como consecuencia un incremento de los niveles de glicemia e insulina en ayunas, y disminuye la sensibilidad a insulina (68).

En relación al suplemento de vitaminas, el déficit de vitamina D en la población infantil ha sido asociado a incremento de riesgo para DM2, a través de un aumento de marcadores de insulinoresistencia (69). Esto puede revertirse al corregir la deficiencia (70).

## CONCLUSIONES

El Síndrome Metabólico, la DM1 y DM2 son condiciones con tendencia a incrementar su incidencia en la población pediátrica.

La Obesidad y la DM durante la gestación incrementan el riesgo de DM2 en la descendencia.

No hay un factor dietético o nutricional en la niñez que haya mostrado inequívocamente estar involucrado en el desarrollo de DM1. Se han atribuido propiedades protectoras a la leche humana y a la exposición tardía a antígenos alimentarios.

La prevalencia de DM2 en los niños que reciben lactancia materna exclusiva es más baja que en aquellos alimentados con fórmulas artificiales. Este papel protector está relacionado con la duración de la lactancia.

El riesgo de DM2 se encuentra aumentado en el niño prematuro y, en especial, en el nacido pequeño para la edad gestacional.

El rebote adiposo temprano es un factor de riesgo para DM2 independiente del peso al nacer.

El déficit de Vitamina D se asocia a un incremento en el riesgo de DM2.

La adopción de hábitos saludables en el estilo de vida (mejoramiento de la dieta, aumento del ejercicio o ambos) puede reducir el riesgo de la incidencia de DM2, pero fuera de los ensayos clínicos, la adherencia es un reto.

## RECOMENDACIONES

- Promover el mantenimiento de un buen estado de salud durante la gestación y la niñez mediante una dieta adecuada y ejercicio, buena calidad en la atención obstétrica, neonatal y pediátrica y apoyar la lactancia materna, sobre todo en los grupos de bajo nivel socioeconómico los cuales están en mayor riesgo.

- Vigilar la relación peso/talla en menores de 2 años y el índice de masa corporal a partir de esa edad, para prevenir el rebote adiposo temprano e identificar niños en riesgo.

- Pesquisa de DM2 y prediabetes a todo niño mayor de 5 años con sobrepeso y que posea dos o más factores de riesgo adicionales.

La evidencia científica disponible a la fecha lleva a comprender cada vez más la relevancia de un estilo de vida saludable desde la gestación hasta el final de la vida. La prevención primordial precisa de largos periodos de tiempo para comprobar su eficacia, sin embargo, se debe trabajar en la implementación de políticas públicas que lleven a que los niños de hoy sean los adultos sanos del mañana.

## REFERENCIAS

1. Gale EA. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes* 2002; 51: 3353-3361.
2. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014; 311(17):1778-1786.
3. Fagot-Campana A. Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 (Suppl. 6): 1395-1402.
4. Kaufman FR. Type 2 diabetes mellitus in children and youth: a new epidemic. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15 (Suppl. 2): 737-744.
5. Pires MC, Nava AV, Lanzilli P. Síndrome metabólico: prevalencia y factores de riesgo en escolares. 2009; 72(2):47-52.
6. Lozada M, Machado S, Manrique M, Martínez D, Suarez O, Guevara H. Factores de riesgo asociados al síndrome metabólico en adolescentes. *Gac Med Caracas* 2008; 116(4): 323-329
7. Villalobos J, Hernández W, Maulino N, Gáffaro L, García M, Merino G, et al. Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes. Experiencia de la Unidad de Diabetes del Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos". *Rev Venez Endocrinol Metab* 2004; 2 (1): 18-23.
8. Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS: Non-genomic transgenerational inheritance of disease risk. *Bioessays* 2007; 29: 145-154.
9. Wallace DC, Fan W: Energetics, epigenetics, mitochondrial genetics. *Mitochondrion* 2010; 10: 12-31.
10. Knip M, Virtanen SM, Becker D. Early feeding and risk of type 1 diabetes: Experiences from the Trial to Reduce Insulin-dependent diabetes mellitus in the Genetically at Risk (TRIGR). *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1814S-1820S.
11. Virtanen SN, Knip M. Nutritional risk predictors of  $\beta$  cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:1053-1067.
12. Kimpimaki T, Kupila A, Hamalainen AM, Kukko M, Kulmala P, Savola K, et al. The first signs of  $\beta$ -cell autoimmunity appear in infancy in genetically susceptible children from the general population: The Finnish Type1 Diabetes Prediction and Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4782-4788.
13. Knip M, Virtanen SM, Akerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(5):1506S-1513S.

- 14.** Clemens RA, Hernell O, Michaelsen KF. Milk and milk products in human nutrition. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program 2011; 67: 187-195.
- 15.** Shaw JE; Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:4-14.
- 16.** Reihner T, Kiess W, Kapellen T, Wiegand S, Roll RW. Children with diabetes mellitus type 2 in Europe: an underserved population. *Arch Dis Child* 2010;95: 954.
- 17.** May AL, Kuklina EV, Yoon PW. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adolescents, 1999-2008: *Pediatrics* 2012; 129(6): 1035-1041.
- 18.** Milagro FI, Mansego ML, De Miguel C, Martínez JA. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: Progress and Perspectives. *Mol Aspects Med* 2013; 34:782-812.
- 19.** Fermin M, Martínez A. Epigenética en Obesidad y Diabetes Tipo 2: papel de la nutrición, limitaciones y futuras aplicaciones. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 2013; 6(3):108-114.
- 20.** Champion J, Milagro F, Martínez JA. Epigenetics and Obesity. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2010; 94: 291-347.
- 21.** Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GL, Susser ES, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105: 17046-17049.
- 22.** Rosenbloom A, Joe J, Young R, Winter W. Emerging epidemic of Type 2 Diabetes in Youth. *Diabetes Care* 1999; 22(2):345-354.
- 23.** Erickson JG, Forsen T, Osmond C, Barker DJ. Early adiposity rebound in childhood and risk of type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia* 2003 46:190-194.
- 24.** Mayer-Davis EJ, Dabelea D, Lamichhane AP, D'Agostino RB Jr, Liese AD, Thomas J, et al. Breastfeeding and type 2 diabetes in the youth of three ethnic group: The SEARCH for diabetes in youth case-control study. *Diabetes Care* 2008;21 (Suppl. 2): B138-B141.
- 25.** Rodekamp E, Harder T, Kolhoff R, Franke K, Dudenhausen J, Plagemann A. Long-Term impact of Breast-Feeding on body weight and glucose tolerance in children and diabetic mothers. *Diabetes Care* 2005; 28: 1457-1462.
- 26.** Gunderson E. Breast Feeding and Diabetes: Long term impact on mothers and their infants. *Curr Diab* 2008; 8(4):279-286.
- 27.** Söderberg S, Zimmet P, Tuomilehto J, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, et al. High incidence of type 2 diabetes and increasing conversion rates from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in Mauritius. *J Intern Med* 2004; 256(1):37-47.
- 28.** Weir GC, Laybutt DR, Kaneto H, Bonner-Weir S, Sharma A. Beta-cell adaptation and descompensation during the progression of diabetes. *Diabetes* 2001; 50 (Suppl.1): S154-159.
- 29.** American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl. 1): S11-S66.
- 30.** Gilbert E, Liu D. The missing link to understanding  $\beta$ -cell dysfunction in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Epigenetics* 2012; 7:8, 841-852.
- 31.** Pettit DJ, Lawrence JM, Boyer J. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity of type 2 diabetes. *Diabetes care* 2008; 31: 2126-2130.
- 32.** Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. High prevalence of type 2 diabetes and prediabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes care* 2008; 31: 340-346.
- 33.** Tinnion R, Gillone J, Cheetham T, Embleton N. Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: a systematic review. *Arch Dis Child* 2014; 99(4):362-368.
- 34.** Kajantie E, Hovi P. Is very preterm birth a risk factor for adult cardiometabolic disease? *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19(2):112-117.
- 35.** Saenger P, Czernicow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev* 2007; 28(2): 219-251.
- 36.** López de Blanco M, Landaeta- Jiménez M, Macías de Tomei C. Contribución del crecimiento prenatal y posnatal temprano en las enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición. *An Venez Nutr* 2013; 26(1): 26 -39.
- 37.** Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3): 804-810.
- 38.** Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. Rate of neonatal weight gain and effects on adult metabolic health. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(11): 689-692.
- 39.** Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Dekker FW, Frölich M, Hille ETM, Romijn JA, et al. Preterm birth and later insulin resistance: effects of birth weight and postnatal growth in a population based longitudinal study from birth into adult life. *Diabetologia* 2006; 49(3): 478-485.
- 40.** Wang G, Divall S, Radovick S, Paige D, Ning Y, Chen Z, et al. Preterm birth and random plasma insulin levels at birth and in early childhood. *JAMA* 2014; 311(6):587-596.

- 41.** Hay WW Jr, Brown LD, Denne SC. Energy requirements, protein-energy metabolism and balance, and carbohydrates in preterm infants. *World Rev Nutr Diet* 2014;110:64–81.
- 42.** Parkinson JRC, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2013; 131(4):e1240–1263.
- 43.** Mullett MD, Cottrell L, Lilly C, Gadikota K, Dong L, Hobbs G, et al. Association between birth characteristics and coronary disease risk factors among fifth graders. *J Pediatr* 2014;164(1):78–82.
- 44.** Kerkhof GF, Breukhoven PE, Leunissen RWJ, Willemsen RH, Hokken-Koelega ACS. Does preterm birth influence cardiovascular risk in early adulthood? *J Pediatr* 2012;161(3):390–396.e1
- 45.** Bäckhed F: Programming of host metabolism by the gut microbiota. *Ann Nutr Metab* 2011; 58 (Suppl. 2):44–52.
- 46.** Patel MS, Srinivasan M: Metabolic programming in the immediate postnatal life. *Ann Nutr Metab* 2011; 58(suppl 2):18–28.
- 47.** Milagro FI, Mansego ML, De Miguel C, Martínez JA. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: Progresses and perspectives. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 782-812.
- 48.** Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D, D’Udine B, Foley RA, Gluckman P, et al. Developmental plasticity and human health. *Nature* 2004;430:419–421.
- 49.** Barker DJ, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol* 2009; 36:445–458.
- 50.** Li Y, Jaddoe VW, Qi L, Wang D, Lai J, Zhang J, et al. Exposure to the Chinese famine in early life and the risk of metabolic syndrome in adulthood. *Diabetes Care* 2011;34: 1014–1018
- 51.** Li Y, He Y, Qi L, Jaddoe VW, Feskens EJ, Yang X, et al. Exposure to the Chinese famine in early life and the risk of hyperglycemia and type 2 diabetes in adulthood. *Diabetes* 2010;59:2400–2406.
- 52.** Van Abeelen A, Elias SG, Bossuyt PM, Grobbee DE, Van Der Schouw YT, Roseboom TJ, et al. Famine exposure in the young and the risk of type 2 diabetes in adulthood. *Diabetes* 2012; 61(9): 2255-2260.
- 53.** Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(5): 1499S–1505S.
- 54.** Buxton JL, Walters RG, Visvikis-Siest S, Meyre D, Froguel P, Blakemore AL. Childhood obesity is associated with shorter leukocyte telomere length. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(5): 1500–1505.
- 55.** Koyama S, Ichikawa M, Kojima M, Shimura N, Sairenchi T, Arisaka O. Adiposity rebound and the development of metabolic syndrome. *Pediatrics* 2014; 133: e114-119.
- 56.** Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early adiposity rebound in childhood and risk of type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia* 2003; 46(2):190-194.
- 57.** Wadsworth M1, Butterworth S, Marmot M, Ecob R, Hardy R. Early growth and type 2 diabetes: evidence from the 1946 British birth cohort. *Diabetologia* 2005; 48(12):2505-2510.
- 58.** Wilkin TJ, Metcalf, BS, Murphy NJ, Kirkby J, Jeffery AN, Voss LD. The relative contributions of birth weight, weight change, and current weight to insulin resistance in contemporary 5-year olds: The EarlyBird Study. *Diabetes* 2002; 51:3468–3472.
- 59.** Donin AS, Nightingale CM, Owen CG, Rudnicka AR, Jebb SA, Ambrosini GL, et al. Dietary energy intake is associated with type 2 diabetes risk markers in children. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 116–123.
- 60.** Gunther ABL, Buyken AE and Kroke A. The influence of habitual protein intake in early childhood on BMI and age at adiposity rebound: results from the DONALD Study. *Int J Obes* 2006; 30: 1072–1079.
- 61.** Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F. Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes* 2006; 30: S11–S17.
- 62.** Lichtenstein AH, Schwab US. Relationship of dietary fat to glucose metabolism. *Atherosclerosis* 2000; 150: 227–243.
- 63.** Steyn NP, Mann J, Bennett PH, Temple N, Zimmet P, Tuomilehto J, et al. Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. *Public Health Nutr* 2004; 7: 147–165.
- 64.** Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Folsom AR. Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women. *Diabetes Care* 2001; 24: 1528–1535.
- 65.** Zhou Y, Tian C, Jia C Association of fish and n-3 fatty acid intake with the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr* 2012; 108(3):408-417.
- 66.** Wallin A, Di Giuseppe D, Orsini N, Patel PS, Forouhi NG, Wolk A. Fish consumption, dietary long-chain n-3 fatty acids, and risk of type 2 diabetes: sys-

tematic review and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2012; 35(4):918-929.

67. Ventura EE, Davis JN, Alexander KE, Shaibi GQ, Lee W, Byrd-Williams CE, et al. Dietary intake and the metabolic syndrome in overweight Latino children. *J Am Diet Assoc* 2008; 108(8):1355-1359.

68. Slypera AH. The influence of carbohydrate quality on cardiovascular disease, the metabolic syndrome, type 2 diabetes, and obesity – an overview. *J Pediatr Endocr Metab* 2013; 26 (7-8): 617–629.

69. Nsiah-Kumi PA, Erickson JM, Beals JL, Ogle EA, Whiting M, Brushbreaker C, et al. Vitamin D insufficiency is associated with diabetes risk in native american children. *Clin Pediatr* 2012, 51(2):146-153.

70. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 97(4): 774-781.

## CAPÍTULO 4

### CRECIMIENTO Y NUTRICIÓN EN LA INFANCIA Y RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA ADULTEZ

(GROWTH AND NUTRITION IN CHILDREN AND CARDIOVASCULAR DISEASE RISK IN ADULTHOOD)

**Alberto José García González (1), Nedina Coromoto Méndez (2), Maria Isabel Ramos (3), Maria Elena Villalobos (4), Iván Soltero (5) Ramón José Aguilar Vásquez (6)**

- (1) Cátedra de Fisiología Normal, Escuela de Medicina “Luis Razetti” Facultad de Medicina, UCV. Presidente Asociación Venezolana de Aterosclerosis. Caracas – Venezuela.
- (2) Pediatra. Especialista en Cardiología Pediátrica. Presidenta de la Fundación Casa Venezolana del Corazón. Caracas-Venezuela.
- (3) Profesor Asistente, Laboratorio de Inmunohistoquímica, Instituto Anatómico José Izquierdo, Facultad de Medicina, UCV. Caracas. Secretaria de Bioquímica-Asociación Venezolana de Aterosclerosis. Caracas –Venezuela.
- (4) MSc en Nutrición. Servicio de Nutrición Asociación Cardiovascular Centro Occidental. ASCARDIO. Miembro del Comité de Nutrición de la Fundación Venezolana del Corazón. Barquisimeto –Venezuela.
- (5) Profesor Asociado Jubilado Catedra de Salud Pública. Escuela de Medicina “Dr. José María Vargas. Facultad de Medicina UCV. Secretario Asociación Venezolana de Aterosclerosis. Caracas-Venezuela.
- (6) Cardiólogo- Ecocardiografista. Asociación Cardiovascular Centro Occidental. ASCARDIO. Barquisimeto-Venezuela.

**Autor Corresponsal:**

Alberto José García González

**Dirección:** Catedra de Fisiología Normal, Instituto de Medicina Experimental, Escuela de Medicina “Luis Razetti”, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Ciudad Universitaria. Caracas-Venezuela.

**Teléfonos:** +58-424-1353025

**Correo electrónico:** albertojosegarcia.gonzalez@gmail.com, alberto.garcia@ucv.ve

**Título abreviado:** Crecimiento, nutrición y riesgo cardiovascular

## RESUMEN

Las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) son la principal causa de mortalidad a nivel mundial y nacional. La persistente prevalencia global de la mortalidad por ECV y su incremento exponencial en poblaciones con crecientes índices de pobreza, han conducido al diseño e implementación de estrategias de prevención, con base en la historia natural de la aterosclerosis, la cual está presente desde la vida fetal. La presencia de factores de riesgo para ECV en la infancia con persistencia hasta la adultez soporta la hipótesis de programación fetal cardiometabólica para explicar el impacto de la nutrición sobre el desarrollo de ECV, desde el inicio de la vida. Con el objeto de establecer los lineamientos nutricionales para niños venezolanos de 0 a 9 años de edad, en el Segundo Consenso Venezolano Pediátrico de Nutrición: nutrición temprana y salud a corto y largo plazo, se evaluó la evidencia epidemiológica publicada a nivel nacional y global sobre factores metabólicos y conductuales para riesgo de ECV relacionados con la nutrición presentes en niños. Se presentan las conclusiones y recomendaciones del grupo de trabajo: crecimiento y nutrición en la infancia y riesgo para enfermedad cardiovascular en la adultez. El análisis de la evidencia revisada permite afirmar que la alimentación del niño de 0 a 9 años tiene impacto en la presencia de factores de riesgo para ECV en el adulto. Se sugieren estrategias para la nutrición del niño con el fin de garantizar un crecimiento y desarrollo adecuado con un estado de salud cardiovascular óptima.

**Palabras clave:** Aterosclerosis, Factores de Riesgo, Enfermedad Cardiovascular, Alimentación complementaria, Lactancia materna, Programación fetal, Nutrición infantil.

## SUMMARY

Cardiovascular diseases (CVD) remains the leading cause of death globally and nationally. The global persistent mortality prevalence of CVD and its exponential increase in countries with poverty index increasing have led to design of prevention strategies, based on the natural history of atherosclerosis, which is present from the

fetal life. The presence of CVD risk factors in childhood with persistence into adulthood supports cardiometabolic fetal programming hypothesis to explain the impact of dietary habits on the development of CVD, from the beginning of life. In order to establish nutritional guidelines for Venezuelan children of 0-9 years old, in the Second Venezuelan Pediatric Nutrition Consensus: early nutrition and health in the short and long term, the national and global epidemiological evidence published for metabolic and behavioral risk factors for CVD related to nutrition present in children was evaluated. Growth and nutrition in childhood and risk for cardiovascular disease in adulthood working group: findings and recommendations of the working group are presented. The evidence analysis suggest that the nutrition of children from 0 to 9 years has an impact on the presence of risk factors for CVD in adults. Strategies for child nutrition are suggested in order to ensure proper growth and development with a state of optimal cardiovascular health.

**Key words:** Atherosclerosis Risk Factors, Cardiovascular Disease, Complementary Diet, Breastfeeding, fetal programming, child nutrition.

## INTRODUCCIÓN

En 2012, dos de cada tres muertes en el mundo se debieron a Enfermedades No Transmisibles (ENT) (1,2); se estima que la mortalidad por ENT para 2020 sea de 44 millones (3) y para 2030 representen el 69% de la mortalidad total global (4). Las principales causas de muertes por ENT fueron las Enfermedades Cardiovasculares (ECV), el cáncer, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (4). El 90% de la mortalidad global por EPOC y más del 80% de la atribuible a ECV y DM2 ocurrieron en países de bajos y medianos ingresos (5,6).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica como ECV a: Enfermedad Arterial Coronaria (EAC), Enfermedad o Accidente Cerebrovascular (ACV), Enfermedad Vasular Periférica (EVP), Trombosis Venosa Profunda (TVP), Embolismo Pulmonar (EP), Enfermedad Cardíaca Reumática (ECR) y Cardiopatías Congénitas (CC) (7).

Las ECV presentan un incremento significativo en su incidencia y prevalencia en países con un Producto Interno Bruto (PIB) mediano o bajo (8). A pesar del descenso en la mortalidad por ECV observado en países con PIB elevado (9-12), esta continúa siendo la primera causa de muerte y discapacidad en la gran mayoría de los países del mundo (2, 5, 7, 9-17) y en naciones con PIB mediano o bajo es el doble de la registrada en aquellos con PIB elevado (3,5,7). Cada día es más evidente la estrecha relación entre pobreza y mortalidad por ECV, por lo cual urge una adecuada intervención en países con PIB mediano o bajo que facilite el desarrollo sostenible de una mejor expectativa de vida, lo cual debe iniciarse en la infancia (5,7).

El Infarto del Miocardio (IM) y el ACV representan las causas agudas más frecuentes de mortalidad y morbilidad por ECV (2,5,7,14,15). El principal mecanismo patogénico de las ECV es la trombosis a consecuencia de una placa ateromatosa complicada (18-22). La formación de un ateroma implica el endurecimiento de la pared vascular arterial (23), donde la disfunción endotelial facilita la acumulación progresiva de lípidos en la íntima arterial con proliferación y crecimiento de células musculares lisas (24), que puede progresar a necrosis, calcificación, ulceración y ruptura (25-27).

La historia natural de la aterosclerosis transcurre enmarcada en una inadecuada regulación del metabolismo de lípidos y carbohidratos (28-33); así como de las propiedades biomecánicas y reológicas del flujo sanguíneo, que contribuye al desarrollo de una respuesta inflamatoria, local y sistémica (34-38). El desarrollo del proceso aterosclerótico es gradual, su inicio data desde el desarrollo fetal y progresa gradualmente hasta la edad adulta, se asocia con la presencia de factores de riesgo clásicos y emergentes, los cuales pueden agruparse en modificables y no modificables (39-44).

La OMS clasifica los factores de riesgo para la ECV en: asociados al comportamiento (tabaquismo, sedentarismo, alcoholismo y mal nutrición), metabólicos (Hipertensión Arterial -HTA-, hiperglicemia, resistencia a insulina, DM2, dislipidemias, sobrepeso y obesidad), y otros (pobreza, bajo nivel de instrucción, edad avanzada, sexo, antecedentes familiares, estrés, depresión, hiperhomocisteinemia, deficiencias de zinc, hierro, vitamina A) (5,7). Estos le confieren el carácter multifactorial a la aterosclerosis como mecanismo fisiopatológico de las ECV (45). La fuerte asociación entre ECV y los factores de riesgo metabólicos y conductuales para aterosclerosis (46) ha permitido:

Establecer herramientas para:

- Evaluar el riesgo de ECV (47)
- Determinar el riesgo temprano de rotura de la placa aterosclerótica (48-50)
- Establecer el perfil genético y epigenético asociado a riesgo cardiometabólico y ECV (51-57)
- Desarrollar estrategias de prevención primaria desde etapas tempranas de la vida y secundaria, las cuales deben contemplar: medicina basada en evidencias, lineamientos para el manejo nutricional, conductual y farmacológico, así como la detección temprana de factores de riesgo asociados a ECV en la infancia (9,58,59).

A pesar de la implementación de estas medidas, cuyos resultados muestran una reducción de la tasa de mortalidad por ECV entre un 30% y un máximo de 80% en países con PIB elevado (9-11), hay variedad de controversias desde el punto de vista de diseño de estas estrategias (60).

Un aspecto clave en la estructuración de las estrategias diseñadas bajo la premisa de que “la reducción de los factores debe conllevar a una reducción del impacto de las ECV”, es que en la mayoría de estas el blanco poblacional han sido sujetos entre 35 y 70 años de edad, lo cual es un error de diseño, porque el periodo de incubación de un ateroma, en el caso más favorable, se estima en un mínimo de 3 décadas (58).

Desde esta perspectiva, en adultos con ECV establecida las evidencias de intervenciones clínicas y de salud pública sobre factores conductuales, orientadas a establecer un estilo de vida saludable en los que se destaca la habituación a hábitos nutricionales protectores de ECV y la disminución del sedentarismo han mostrado un aumento en la esperanza de vida (9,58,61). En este sentido y con base en la historia natural del desarrollo de la placa aterosclerótica, el establecer lineamientos para patrones de hábitos nutricionales protectores de ECV desde la infancia, debería conllevar a una efectiva disminución de la mortalidad por ECV en la vida adulta (39,41, 58).

### **FACTORES DE RIESGO EN LA INFANCIA PARA LA APARICIÓN DE ECV EN EL ADULTO**

Los principales factores de riesgo metabólicos para ECV en el adulto son HTA, hiperglicemia, resistencia a insulina, DM2, dislipidemias, sobrepeso, obesidad y Síndrome Metabólico (SM) (5,7). En niños, acorde a la edad, sexo y estatura, se han establecidos los valores límite para el perfil lipídico sérico en ayunas, Índice de Masa Corporal (IMC), circunferencia abdominal, presión arterial y SM (61-68).

La evidencia epidemiológica sobre la evaluación de factores de riesgo conductuales y metabólicos para ECV en la infancia ha mostrado que:

- Las experiencias de vida condicionantes de estrés psicosocial desfavorable (violencia familiar, maltrato infantil, divorcio de los padres, hogar no estructurado) incrementan la prevalencia de enfermedad arterial coronaria, HTA y DM2 en la adultez (69 -74).

- Existe una relación directa entre la presencia de factores de riesgo para ECV y el sedentarismo en la niñez: poca actividad física, mucho tiempo frente al televisor (75-79).

- Una dieta hipercalórica, baja en vegetales, alta en grasas polinsaturadas y carbohidratos refinados guarda relación con los patrones familiares de ingesta alimentaria y predispone al niño a sufrir ECV en la edad adulta (65, 80-82).

- En niños, las alteraciones del metabolismo de ácido fólico, vitaminas B12 y B6 asociadas con hiperhomocisteinemia moderada y severa, se relacionan con ACV y EVP. Sin embargo, aún no existe evidencia publicada en el contexto del impacto sobre ECV en la adultez por la reducción en los niveles de hiperhomocisteinemia debido a fortificación o suplementación dietética con ácido fólico en niños (83-89).

- La deficiencia de Vitamina D se asocia con elevación de la presión arterial sistólica y riesgo de HTA. El incremento en los niveles de Vitamina D disminuye la presión sistólica y el riesgo de HTA, pero no modifica la diastólica (90).

- Aun cuando los niveles de deficiencia de hierro y su asociación con la prevalencia de anemia en niños no han sido evaluados en el contexto de riesgo para ECV en el adulto, es importante señalar que la suplementación de hierro disminuye el nivel de estrés oxidativo total asociado a anemia ferropénica (91-96).

- No existe evidencia directa de que la deficiencia de zinc y magnesio en niños conlleve a ECV en el adulto. Sin embargo, dada la asociación directa con los niveles de CT e inversa con LDL-colesterol y con el índice de resistencia a insulina en niños obesos, parámetros que guardan relación con factores de riesgo para ECV en el adulto, se hace necesario plantear la urgente evaluación del impacto de la misma en la prevalencia de ECV (97-103).

- Valores por encima del percentil 80 de colesterol total, LDL-colesterol, triglicéridos, presión arterial diastólica y sistólica e IMC (Índice de Masa Corporal) son predictores positivos para el aumento del grosor de la íntima media carotídea como marcador subclínico de aterosclerosis desde los 3 años de edad (104).
- Los valores elevados de presión arterial en niños se asocian positivamente con aterosclerosis subclínica e HTA en el adulto (105,106).
- Niveles séricos elevados de lípidos durante la infancia tienen valor predictivo positivo de dislipidemia y riesgo elevado de ECV en la adultez (104,107,108).
- El sobrepeso se asocia con un incremento en los valores de presión arterial sistólica y diastólica, hipertrofia ventricular izquierda, índice de resistencia a insulina, niveles séricos de ácido úrico, colesterol total y LDL, insulina y triglicéridos. El efecto es mayor en los niños obesos y sus implicaciones en el riesgo para ECV en la adultez podría ser mayor (109,110).
- La presencia de síndrome metabólico y obesidad en la infancia se asocia con elevado riesgo de aterosclerosis subclínica, elevación de PAS y dislipidemia (111-113).

La evidencia mostrada soporta la hipótesis de que las alteraciones del crecimiento como resultado de déficit nutricional durante períodos importantes de crecimiento y desarrollo (vida fetal, lactancia y niñez), resultan en adaptaciones tempranas en estructura y función del cuerpo, que pueden conllevar a un incremento del riesgo de enfermedades crónicas a largo plazo, como la ECV. De allí la importancia de establecer patrones dietéticos para una adecuada programación nutricional desde la infancia que garantice el mejor beneficio de salud a corto y largo plazo para la prevención y control de ECV en la edad adulta (114-118).

El desarrollo de los cambios vasculares tiene su origen en las etapas pre y posnatal (114-117). Las alteraciones durante las fases de la gestación pueden conducir a cambios en el crecimiento fetal, los cuales se han relacionados con un elevado riesgo para ECV en la adultez (114,116). De igual manera, el balance nutricional en el periodo posnatal y la tasa de crecimiento y desarrollo durante la infancia y la niñez juegan un papel fundamental en la programación de los cambios cardiometabólicos del adulto (117, 120).

## LACTANCIA MATERNA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La lactancia materna es un hecho biológico sujeto a modificaciones por influencias sociales, económicas y culturales, que ha permanecido como referente para la alimentación de los niños desde los orígenes de la humanidad hasta la actualidad, la cual aporta todos los nutrientes, anticuerpos, hormonas, factores inmunitarios y antioxidantes que los niños necesitan (121,122). La alimentación con leche humana de forma exclusiva cubre todos los requerimientos nutricionales los primeros seis meses de vida para luego ser continuada conjuntamente con la alimentación complementaria hasta los dos años (123).

La calidad y cantidad de nutrientes ingeridos por la madre determinan la composición de su leche y por tanto, la nutrición de su hijo durante la lactancia materna. La leche humana representa un factor fundamental en la programación cardiometabólica del niño (124).

La evidencia epidemiológica muestra que la leche humana tiene efecto protector determinante para el desarrollo y presencia de factores de riesgos (HTA, DM2, obesidad, sobrepeso, dislipidemia, SM) y eventos clínicos de ECV en el adulto. (125-128). La duración de la alimentación exclusiva con leche humana se asocia con una mejor función endotelial en el adulto, menores niveles de PAS y PAD en la niñez, adolescencia y edad adulta, y está inversamente asociada al riesgo cardiometabólico (124, 129-131).

Los mecanismos que permiten explicar el efecto protector de la leche humana (124) para ECV son:

- Menor concentración de sodio que las fórmulas artificiales.
- Alto contenido de ácidos grasos de cadena larga.
- Adecuados aportes de energía y proteínas.
- Modulación de la actividad de la HidroxiMetilGlutaril-Coenzima A (HMG-Coa).
- Incremento de la actividad del receptor de LDL (LDL-R).
- Modulación de la actividad de las hormonas que regulan el metabolismo energético (leptina, adiponectina, resistina, ghrelina).
- Modulación de la tasa de crecimiento y de la ganancia de peso.

### ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA Y RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En el continuum de programación cardiometabólica, la introducción de alimentos complementarios representa un paso importante, con especial atención a la ingesta de proteínas. A pesar de que la definición de alimento complementario por la OMS destaca y fomenta la continuidad de la alimentación con leche humana a los niños con una edad mayor a 6 meses, deja implícito que lo fundamental es suplir al niño de los requerimientos energéticos y nutrientes necesarios cuando, por razones de demanda nutricional, la leche humana no sea suficiente para garantizar un crecimiento y desarrollo óptimos, sin que ello implique el destete (122, 124, 132-134).

La evidencia epidemiológica sobre los determinantes en el inicio de la alimentación complementaria muestra que:

- El inicio e incorporación de un alimento complementario debe responder un aporte marginal o deficiente de un nutriente asociado a la ingesta de leche humana (135).
- La edad óptima para el inicio de la alimentación complementaria en niños sanos nacidos a términos amamantados por madres bien nutridas es de 6 meses (135-138).
- La individualización de las demandas nutricionales del lactante en razón a la velocidad de crecimiento juega un papel fundamental al momento de sugerir el inicio de ali-

mentos complementarios a partir de los 4 meses de edad, lo cual sería una excepción, ya que lo ideal es iniciarlos a los 6 meses de edad (122, 139).

- La introducción de alimentos complementarios antes de los 4 meses de vida está estrechamente relacionada con la presencia de condiciones maternas asociadas a factores de estrés psicosocial desfavorable tales como: bajo nivel educativo, baja condición económica, tabaquismo, maternidad juvenil o precoz (140-142); estos factores aumentan el riesgo cardiovascular del niño en la vida adulta (69-74).

- El análisis del patrón de introducción de alimentos complementarios es complejo, lo cual dificulta establecer asociaciones significativas entre cada alimento por separado y la salud cardiovascular del niño a corto y largo plazo. Más aun, cuando cada alimento por separado puede ser asociado de manera independiente con el riesgo cardiovascular (143).

- En los países con PIB mediano o bajo, los niños tienen un mayor riesgo de desnutrición y retraso del crecimiento durante el periodo en el cual la lactancia con leche humana es complementada o sustituida por otro alimento. Esto puede repercutir en un aumento del riesgo de ECV (144).

- Un inicio tardío de la alimentación complementaria (posterior a los 6 meses de edad) se asocia a deficiencias de hierro, ferritina, zinc y vitamina D (135,139,145,146), parámetros bioquímicos considerados como factores de riesgo para ECV (90,91,100,102,103,135,139,146,147).

El análisis de la evidencia sobre la prevalencia de factores de riesgo para ECV en la edad adulta, durante el periodo de alimentación complementaria muestra que:

- Su inicio se relaciona de manera inversa con el desarrollo de adiposidad, IMC y niveles de fibrinógeno en la adultez (148-150).

- Una alta ingesta de proteínas y alimentos de alto valor calórico se asocia con el desarrollo de obesidad (124).
- La suplementación de la dieta complementaria con Ácidos Grasos Poliinsaturados de Cadena Larga (LCPUFA, siglas en inglés) tiene un efecto protector sobre los niveles de presión arterial sistólica (152).
- No existe evidencia que relacione la edad de inicio de la alimentación complementaria con el riesgo de enfermedad cardiovascular (146).

### ALIMENTACIÓN EN NIÑOS DE 2 A 9 AÑOS Y RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL ADULTO

La evidencia publicada de estudios observacionales sobre el impacto de la dieta en la infancia muestra la importancia de la nutrición durante este periodo en la aparición de ECV en la edad adulta (153).

Se ha observado que niños con una dieta baja en colesterol y grasas saturadas pueden presentar una reducción de sus factores de riesgo cardiovascular en la edad adulta, tales como: disminución en los niveles de colesterol total con incremento del tamaño de las LDL, menor prevalencia de obesidad y un efecto protector positivo sobre los niveles de presión arterial diastólica y sistólica (154).

El incremento de niveles séricos de ácidos grasos de ésteres de colesterol durante la infancia se ha relacionado con el aumento de la presión arterial durante la adultez (155).

Existe evidencia que demuestra la asociación inversa entre la ingesta de fibra en la dieta y los niveles séricos de colesterol y el LDL-colesterol (156).

Los patrones dietéticos tradicionales caracterizados por una baja ingesta de frutas y vegetales se relacionan con incremento del grosor de la íntima media carotídea y de la velocidad de la onda de pulso arterial (120, 157).

El hábito de no desayunar, tanto en la infancia como en la adultez, se relaciona de manera directa con una mayor circunferencia

abdominal y unos niveles séricos elevados de insulina, colesterol y LDL-colesterol (157).

### CONCLUSIONES

La alta prevalencia de morbilidad, incapacidad y mortalidad por ECV a nivel mundial, panamericano y nacional guarda una estrecha relación con el desarrollo de aterosclerosis desde la infancia, lo cual se asocia de manera directa con los patrones dietéticos de la población como determinantes de la expresión de factores metabólicos de riesgo tales como HTA, hiperglicemia, resistencia a insulina, DM2, dislipidemias, sobrepeso, obesidad y SM, cuyos condicionantes genéticos, como la presencia de polimorfismos simples de nucleótidos, estas sujetos a modulación por la disponibilidad de macro y micronutrientes.

La nutrición del humano debe iniciar desde el momento del nacimiento, con una calidad de nutrientes que tengan un efecto protector sobre las ECV sin menoscabo de su crecimiento y desarrollo, lo cual es aportado en forma ideal por la leche humana.

De allí la importancia de una lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida, asociada a una dieta materna de alta calidad con énfasis en un adecuado contenido graso, la cual ha mostrado su efecto protector sobre los factores conductuales y metabólicos para ECV.

La presencia en niños de factores de riesgo para ECV en el adulto se asocia con:

- Un balance inadecuado en el aporte de vitaminas A, D, B6, B12, hierro, zinc y ácido fólico.
- Dietas con elevado contenido de grasas saturadas y una inadecuada proporción de ácidos grasos poliinsaturados.
- Dietas con elevado contenido calórico.
- Una elevada ingesta de proteínas en el periodo de alimentación complementaria.

- Patrones de hábitos dietéticos inadecuados.
- Condiciones de estrés psicosocial desfavorable, los cuales tienen mayor efecto negativo cuando están presentes en la madre.

Los factores de riesgo metabólicos para ECV que han mostrado su persistencia desde la infancia hasta la adultez son el incremento en los niveles de presión arterial diastólica y sistólica, colesterol, LDL-colesterol, circunferencia abdominal, sobrepeso, obesidad y SM.

Urge la necesidad de una evaluación nacional del impacto de la nutrición en la infancia sobre la prevalencia de ECV en el adulto, así como de la promoción de modelos dietéticos desde la infancia que impacten en forma positiva sobre la morbilidad, incapacidad y mortalidad por ECV, tales como, la dieta mediterránea que ha mostrado su efecto beneficioso sobre las ECV.

## RECOMENDACIONES

El desarrollo e implementación de las estrategias implica una integración de niveles desde lo individual hasta lo gubernamental que facilite la comprensión e importancia de la prevención del desarrollo de aterosclerosis y ECV desde la infancia.

Las estrategias deben conducir a que el sujeto adulto:

- Consuma una dieta saludable.
- Mantenga un peso corporal saludable.
- Realice actividad física.
- Mantenga unos niveles séricos adecuados de colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicéridos y glucosa en ayuna.
- Mantenga una presión arterial normal.
- Evite el uso y la exposición a los productos de tabaco.

Desde este punto de vista se recomienda:

### 1. Para los padres que implementan la guía

- Reducir el agregado de azúcar a bebidas y jugos.
- En la preparación de comidas deben utilizarse aceites vegetales en lugar de grasas sólidas.
- Utilizar la porción recomendada en el rótulo del producto al preparar y servir la comida.
- Servir en cada comida vegetales y frutas frescas, congeladas o enlatadas, cuidando de no agregar salsas grasosas o azúcar.
- Consumir pescado con mayor frecuencia.
- Quitarle la piel al pollo antes de cocinarlo.
- Utilizar sólo cortes de carne de bajo tenor graso.
- Limitar el consumo de salsas a base de crema de leche u otras grasas.

- Consumir preferentemente pan y cereales integrales en lugar de productos refinados.
- Consumir más legumbres en lugar de carne en algunas comidas.
- Al momento de consumir alimentos preparados se sugiere elegir aquellos con alto contenido en fibra, bajos en sodio y azúcar.

## 2. Responsabilidades de los padres, tutores y encargados sobre la nutrición de los niños

- Elija la lactancia materna como opción exclusiva, y trate de mantenerla hasta los 12 meses.
- Controle qué alimentos están disponibles y cuándo se pueden consumir (calidad nutricional, tamaño de porción, colaciones, comidas regulares).
- Proporcionar un contexto social para la conducta alimentaria (comidas familiares, rol de los alimentos en el contexto social)
- Enseñar acerca de los alimentos en el mercado o mientras se cocina.
- Enseñar a los otros adultos al cuidado de los niños (guarderías, niñeras, etc.) acerca de lo que quiere que sus hijos consuman.
- Contrarrestar la información imprecisa de los medios y otras influencias.
- Actuar como modelos a imitar enseñando con el ejemplo.
- Promover y participar de actividades físicas diariamente.

## 3. Estrategia nutricional para niños de 0 a 6 meses

- Lactancia materna exclusiva

- Promover una nutrición de calidad en las madres que amamantan, haciendo énfasis en la ingesta de alimentos con bajo tenor de ácidos grasos saturados, fortificados con vitamina A, hierro, ácido fólico, yodo y zinc.
- Indicar la suplementación con micronutrientes a aquellas madres con riesgo nutricional de deficiencias.

## 4. Estrategia nutricional para niños de 6 meses a 2 años de edad

- Mantener la lactancia materna hasta los 2 años de edad.
- Promover una nutrición de calidad en las madres que amamantan, haciendo énfasis en la ingesta de alimentos con bajo tenor de ácidos grasos saturados, fortificados con vitamina A, hierro, ácido fólico, yodo y zinc.
- Indicar la suplementación con micronutrientes en las madres y niños con riesgo nutricional de deficiencias.
- En los casos que excepcionalmente se requiera el inicio de alimentos complementarios entre los 4 y 6 meses, ello debe responder a necesidades específicas de aporte marginal o deficiente de nutrientes por la leche materna.
- En los casos que excepcionalmente se requiera el uso de fórmulas infantiles, se debe favorecer una ingesta de proteínas similares a la de la leche humana con una proporción adecuada de micro nutrientes y de ácidos grasos poliinsaturados que favorezcan el efecto protector de la leche humana para ECV.
- Se debe retrasar la introducción del jugo puro hasta los 6 meses de edad y limitarlo a no más de 120 – 180 mL/día; el jugo deberá ser ofrecido solamente en taza.
- Monitoreo continuo del crecimiento y desarrollo del niño.

- Responder a las señales de saciedad y no sobrealimentar.
- Los niños pueden usualmente auto-regular la ingesta calórica total.
- No forzar a los niños a terminar la comida si estos no tienen hambre, porque a menudo varía la ingesta calórica de una comida a la otra.
- Introducir alimentos saludables y continuar ofreciéndolos aunque sean inicialmente rechazados.
- Fomentar la ingesta de alimentos fortificados con vitamina A, hierro, ácido fólico, yodo y zinc que garanticen un consumo de grasa no mayor de 30% del requerimiento total. Con un aporte de colesterol menor a 300 mg/dL, ácidos grasos saturados menor de 7%, poliinsaturados del 10% y monoinsaturados mayor del 13% , con una relación omega 6:omega 3 de 5:1.
- Promover una nutrición de calidad en las madres que amamantan, haciendo énfasis en la ingesta de alimentos con bajo tenor de ácidos grasos saturados, fortificados con vitamina A, hierro, ácido fólico, yodo y zinc.

## 5. Estrategia nutricional para niños de 2 a 6 años de edad

A esta edad, las recomendaciones acerca de la dieta son similares a la de los niños más grandes. Los cambios en esta edad radican en aumentar la calidad de los nutrientes ingeridos y evitar el exceso de calorías.

- Enfatizar el consumo de verduras, frutas, granos integrales y productos lácteos bajos en grasa.
- Incluir alimentos ricos en proteínas como las carnes magras, carne de aves sin piel, pescado, frijoles y guisantes, huevos, productos procesados de soya, nueces y semillas.

- La dieta debe ser baja en grasas saturadas y grasas trans, colesterol, sodio y el azúcar añadido.
- Mantener el aporte energético dentro de los requerimientos diarios de calorías.
- Los productos lácteos son la mayor fuente de grasas saturadas y colesterol para este grupo etario, por lo tanto es muy importante la transición al consumo de leches y otros lácteos descremados.
- Fomentar la ingesta de alimentos fortificados con vitamina A, hierro, ácido fólico, yodo y zinc que garanticen un consumo de grasa no mayor de 30% del requerimiento total. Con un aporte de colesterol menor a 300 mg/dL, ácidos grasos saturados menor de 7%, poliinsaturados del 10% y monoinsaturados mayor del 13%, con una relación omega 6:omega 3 de 5:1.
- Indicar la suplementación con micronutrientes en los niños con riesgo nutricional de deficiencias.
- Los padres deben elegir el horario de las comidas.
- Fomentar la realización de actividad física y recreación diaria.
- Prestar atención al tamaño de la porción; ofrecer porciones adecuadas a la estatura y edad de los niños.
- Preferir lácteos descremados como fuente de calcio y proteínas.
- Limitar el consumo de chucherías, en especial, si se ofrecen en respuesta al aburrimiento y restringir el consumo de bebidas azucaradas (jugos naturales con azúcar añadida, gaseosas y bebidas para deportistas).
- Limitar las conductas sedentarias a no más de 1 o 2 horas de televisión o video por día.
- No colocar el televisor en el dormitorio de los niños.
- Compartir regularmente la comida en familia para pro-

mover la interacción social y un modelo saludable de conducta hacia los alimentos.

## 6. Estrategias nutricionales para mayores de 6 años de edad

- Balancear la ingesta de energía con la actividad física para mantener un peso saludable.
- Realizar diariamente 60 minutos de alguna actividad física o jugar de manera activa.
- Comer vegetales y frutas diariamente, limitar los jugos con azúcar añadida.
- Utilizar aceites vegetales o margarinas con bajo contenido de grasas saturadas y trans, en lugar de manteca y otras grasas animales.
- Consumir preferentemente pan y cereales integrales en lugar de productos refinados.
- Disminuir la ingesta de bebidas y alimentos endulzados con azúcar.
- Utilizar lácteos descremados diariamente.
- Consumir más pescado, especialmente los de mayor contenido graso, cocidos al horno o a la plancha.
- Reducir la ingesta de sal, incluyendo la de los alimentos procesados.
- Fomentar la ingesta de alimentos fortificados con vitamina A, hierro, ácido fólico, yodo y zinc que garanticen un consumo de grasa no mayor de 30% del requerimiento total. Con un aporte de colesterol menor a 300 mg/dL, ácidos grasos saturados menor de 7%, poliinsaturados del 10% y monoinsaturados mayor del 13% , con una relación omega 6:omega 3 de 5:1.
- Indicar la suplementación con micronutrientes en los niños con riesgo nutricional de deficiencias.

## REFERENCIAS

1. Alwan A, Maclean DR, Riley LM, d'Espaignet ET, Mathers CD, Stevens GA, et al. Monitoring and surveillance of chronic noncommunicable diseases: progress and capacity in high-burden countries. *The Lancet*, 2012, 380:1861–1868. Disponible en [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61853-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61853-3) . [Fecha de consulta 6 Junio 2014].
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2095-2128. Disponible en [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0). [Fecha de consulta 16 Julio 2014].
3. World Health Organization. The Global Burden of Disease 2004 Update. Geneva, World Health Organization, 2008. Disponible en [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf?ua=1](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf?ua=1) [Fecha de consulta 6 Junio 2014].
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>. [Fecha de consulta 6 Junio 2014].
5. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf). [Fecha de consulta 6 Junio 2014].
6. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367:1747–1757. Disponible en [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68770-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68770-9). [Fecha de consulta 6 Junio 2014].
7. World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva, World Health Organization, 2011. Disponible en [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/atlas\\_cvd/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/). [Fecha de consulta 5 Junio 2014].
8. Gersh BJ, Sliwa K, Mayosi BM, Yusuf S. Novel therapeutic concepts: the epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *Eur*

Heart J. 2010; 6:642-648. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq030> [Fecha de consulta 08 de Junio 2014].

**9.** O'Flaherty M, Buchan I, Capewell S. Contributions of treatment and lifestyle to declining CVD mortality: why have CVD mortality rates declined so much since the 1960s? Heart 2013; 99:159-162. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302300> [Fecha de consulta 08 de Junio 2014].

**10.** European Society Cardiology. European Cardiovascular Disease Statistics 2012; European Society Cardiology 2012. Disponible en <http://www.escardio.org/about/documents/eu-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf> [Fecha de consulta 8 Junio de 2014].

**11.** National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute. NHLBI fact book, fiscal year 2012. National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute; 2013, disponible en <http://www.nhlbi.nih.gov/about/factbook/FactBook2012.pdf>. [Fecha de consulta 7 de Junio de 2014].

**12.** Panamerican Health Organization. Mortality and Causes of Death. Panamerican Health Organization. Disponible en [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=3158&Itemid=2391&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=3158&Itemid=2391&lang=en) [Fecha de consulta 7 de Junio de 2014].

**13.** World Health Organization. World health statistics 2013. Geneva, World Health Organization, 2013. Disponible en [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/82058/1/WHO\\_HIS\\_HSI\\_13.1\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/82058/1/WHO_HIS_HSI_13.1_eng.pdf?ua=1&ua=1) . [Fecha de consulta 6 de Junio de 2014].

**14.** World Health Organization. World health statistics 2014. Geneva, World Health Organization, 2014. [Disponible en [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112738/1/9789240692671\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112738/1/9789240692671_eng.pdf?ua=1)]. [Fecha de consulta 7 de Junio de 2014].

**15.** Panamerican Health Organization. Mortalidad debida a Enfermedades Cardiovasculares en las Américas. Panamerican Health Organization. Disponible en [http://www.paho.org/hipertension/?page\\_id=298](http://www.paho.org/hipertension/?page_id=298). [Fecha de consulta 7 de Junio de 2014].

**16.** Murray CJ1, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.

Lancet 2012;380:2197-2223. Disponible en [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4) [Fecha de consulta 06 de Junio 2014].

**17.** Wang H, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, Rajaratnam JK, Marcus JR, Levin-Rector A, et al. Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380: 2071-2094. Disponible en [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61719-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61719-X) [Fecha de consulta 06 de Junio 2014].

**18.** Ahmed B. New insights into the pathophysiology, classification, and diagnosis of coronary microvascular dysfunction. Coron Artery Dis. 2014; 25:439-449. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1097/MCA.000000000000119> [Fecha de consulta 07 de Junio 2014].

**19.** Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. N Engl J Med. 2013; 368:2004-2013. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1216063> [Fecha de consulta 07 de Junio 2014].

**20.** Ogata J, Yamanishi H, Ishibashi-Ueda H. Review: role of cerebral vessels in ischaemic injury of the brain. Neuropathol Appl Neurobiol. 2011;1:40-55. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2990.2010.01141.x> [Fecha de consulta 08 de Junio 2014].

**21.** Sayols-Baixeras S, Lluís-Ganella C, Lucas G, Elosua R. Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. Appl Clin Genet. 2014;7:15-32. Disponible en <http://dx.doi.org/10.2147/TACG.S35301> [Fecha de consulta 08 de Junio 2014].

**22.** Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. Eur Heart J. 2013; 34:719-728. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs411> [Fecha de consulta 19 Julio de 2014].

**23.** Suarez C. Aterosclerosis: ¿Enfermedad arterial universal o generalizada? Causas de la selectividad de las lesiones en sistemas arteriales. En; I. Soltero, J. Davignon, V. Brown. Aterosclerosis al Dia VII. Asociación. Venezolana de Aterosclerosis – AVA afiliada a la Internacional Atherosclerosis Society, Caracas 2009, pp. 55-84.

**24.** Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature. 1993; 362:801-809.

- 25.** Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014 ;114:1852-1866. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302721>, [Fecha de consulta 9 de Junio 2014]
- 26.** Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ.* 2013; 22:399-411. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2013.03.001> [Fecha de consulta 19 de Julio 2014].
- 27.** Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 364:226–235. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1002358> [Fecha de consulta 18 Julio de 2014].
- 28.** Dessì M, Noce A, Bertucci P, Manca di Villahermosa S, Zenobi R, et al. Atherosclerosis, Dyslipidemia, and Inflammation: The Significant Role of Polyunsaturated Fatty Acids. *ISRN Inflamm.* 2013; 2013:191823. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1155/2013/191823>. [Fecha de consulta 08 Junio de 2014].
- 29.** Chan DC, Barrett PH, Watts GF. The metabolic and pharmacologic bases for treating atherogenic dyslipidaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;(3):369-385. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2013.10.001> . [Fecha de consulta 08 Junio de 2014].
- 30.** Camejo G, Rodriguez-Lee M. Efectos Aterogénicos de los ácidos grasos sobre la pared arterial. En *Aterosclerosis al Día VII*. Multiautor, Ed. I.Soltero, I. Davignon J, Brown V, Asociación Venezolana de Aterosclerosis – AVA afiliada a la Internacional Atherosclerosis Society, Caracas. 2009. VII, pp 273-289.
- 31.** Srinivasan MP, Kamath PK, Manjrekar PA, Unnikrishnan B, Ullal A, Kotekar MF, et al. Correlation of severity of coronary artery disease with insulin resistance. *N Am J Med Sci* 2013; 5:611-614. Disponible en <http://dx.doi.org/10.4103/1947-2714.120799> [Fecha de consulta 19 Julio 2014].
- 32.** Gast KB, Smit JW, den Heijer M, Middeldorp S, Rippe RC, le Cessie S, et al. Abdominal adiposity largely explains associations between insulin resistance, hyperglycemia and subclinical atherosclerosis: The NEO study. *Atherosclerosis* 2013;229:423-429. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.021>. [Fecha de consulta 19 de Julio 2014].
- 33.** Syed Ikmal SI, Zaman Huri H, Vethakkan SR, Wan Ahmad WA. Potential bio-markers of insulin resistance and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Int J Endocrinol.* 2013; 2:698567. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1155/2013/698567> [Fecha de consulta 06 Junio de 2014].
- 34.** Seneviratne A, Hulsmans M, Holvoet P, Monaco C. Biomechanical factors and macrophages in plaque stability. *Cardiovasc Res* 2013; 99:284-293. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvt097> [Fecha de consulta 06 junio de 2014].
- 35.** Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol.* 2013;22: 9-15. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2012.06.006> [Fecha de consulta 18 de Junio 2014].
- 36.** Madjid M, Fatemi O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. *Tex Heart Inst J* 2013; 40:17-29.
- 37.** Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res.* 2014 ;114:1867-1879. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302699> .
- 38.** Hansson GK1, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol.* 2011;3:204-212. Disponible en <http://www.nature.com/ni/journal/v12/n3/full/ni.2001.html> [Fecha de consulta 06 junio de 2014]
- 39.** Napoli C, D’Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1997; 100:2680-2690. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1172/JCI119813> [Fecha de consulta 06 junio de 2014].
- 40.** Mendis S, Nordet P, Fernandez-Britto JE, Sternby N, For the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PBDAY) Research Group. Atherosclerosis in children and young adults: An overview of the World Health Organization and International Society and Federation of Cardiology study on Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth study (1985–1995). *Prevention and Control.* 2005; 1: 3-15. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.precon.2005.02.010> [Fecha de consulta 08 Junio 2014].
- 41.** Zieske AW1, Malcom GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2002;

21:213-237.

**42.** Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014; 383:999-1008. Disponible en [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3) [Fecha de consulta 08 Junio 2014].

**43.** Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012; 308:788-795. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.9624>. [Fecha de consulta 19 Julio 2014].

**44.** World Health Organization. Risk Factors. Geneva, World Health Organization. Disponible en [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/cvd\\_atlas\\_03\\_risk\\_factors.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_03_risk_factors.pdf) [Fecha de consulta 08 Junio 2014].

**45.** Singh RB, Mengi SA, Xu YJ, Arneja AS, Dhalla NS. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Exp Clin Cardiol*. 2002;7: 40-53. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2716189/pdf/ecc07040.pdf> [Fecha de consulta 08 Junio 2014].

**46.** Mozaffarian D, Wilson PW, Kannel WB. Beyond established and novel risk factors: lifestyle risk factors for cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117:3031-3038.

**47.** Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation*. 2010; 121:1768-1777.

**48.** Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108:1664-1672.

**49.** Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003 ;108:1672-1678.

**50.** Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010 ;30:1282-1292.

**51.** Whitfield JB. Genetic Insights into Cardiometabolic Risk Factors. *Clin Biochem Rev* 2014;35:15-36.

**52.** Ioannidis JP. Prediction of cardiovascular disease outcomes and established cardiovascular risk factors by genome-wide association markers. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:7-15.

**53.** Bis JC, Kavousi M, Franceschini N, Isaacs A, Abecasis GR, Schminke U, et Al. Meta-analysis of genome-wide association studies from the CHARGE consortium identifies common variants associated with carotid intima media thickness and plaque. *Nat Genet* 2011;43: 940-947.

**54.** Psaty BM, O'Donnell CJ, Gudnason V, Lunetta KL, Folsom AR, Rotter JI, et al. Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium: Design of prospective meta-analyses of genome-wide association studies from 5 cohorts. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:73-80.

**55.** Udali S, Guarini P, Moruzzi S, Choi SW, Friso S. Cardiovascular epigenetics: from DNA methylation to microRNAs. *Mol Aspects Med* 2013;34:883-901.

**56.** Milagro FI, Mansego ML, De Miguel C, Martínez JA. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: progresses and perspectives. *Mol Aspects Med* 2013;34:782-812.

**57.** Ordovás JM, Smith CE. Epigenetics and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:510-519.

**58.** Capewell S, O'Flaherty M. Can dietary changes rapidly decrease cardiovascular mortality rates?. *Eur Heart J* 2011;32: 1187-1189.

**59.** Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2012;366:54-63.

**60.** Nieuwlaet R, Schwalm JD, Khatib R, Yusuf S. Why are we failing to implement effective therapies in cardiovascular disease? *Eur Hear J* 2013; 34:1262-1269.

**61.** Machado L, Macias-Tomei C, Mejias A, Merino G. Manejo Integral de las Dislipidemias en Niños y Adolescentes. *Arch Venez Puer Ped* 2010; 73:73-78.

**62.** de Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: which cut-offs should we use?. *Int J Pediatr Obes* 2010;5: 458-460.

**63.** Rolland-Cachera MF. Childhood obesity: current definitions and recommendations for their use. *Int J Pediatr Obes* 2011; 6:325-331.

**64.** de Onis M, Onyango AW, Borghi E et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Org* 2007; 85: 660–667.

**65.** Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128 (Suppl 5):S213-256.

**66.** Macías-Tomei C, Maulino N. Obesidad y Síndrome Metabólico. En: L. Machado, I. Espinoza, R. Santiago (eds.). *Nutrición Pediátrica*. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Editorial Panamericana. Caracas 2009, pp. 241-272.

**67.** Daniels SR, Pratt CA, Hayman LL. Reduction of risk for cardiovascular disease in children and adolescents. *Circulation* 2011;124:1673-1686.

**68.** de Onis M, Martínez-Costa C, Núñez F, Nguéack-Tsague G, Montal A, Brines J. Association between WHO cut-offs for childhood overweight and obesity and cardiometabolic risk. *Public Health Nutr* 2013;16:625-630.

**69.** Spring B1, Moller AC, Coons MJ. Multiple health behaviours: overview and implications. *J Public Health (Oxf)*. 2012 ;34 Suppl 1:i3-10. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1093/pubmed/fdr111> [fecha de consulta 20 Junio 2014].

**70.** Alastalo H, Raikkonen K, Pesonen AK, Osmond C, Barker DJ, Kajantie E, et al. Cardiovascular health of Finnish war evacuees 60 years later. *Ann Med* 2009; 41:66-72.

**71.** Alastalo H, Räikkönen K, Pesonen AK, Osmond C, Barker DJ, Heinonen K, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in Finnish men and women separated temporarily from their parents in childhood – a life course study. *Psychosom Med* 2012 ;74:583-587.

**72.** Alastalo H, Räikkönen K, Pesonen AK, Osmond C, Barker DJ, Heinonen K, et al. Early life stress and blood pressure levels in late adulthood. *J Hum Hypertens* 2013 ;27:90-94.

**73.** Appleton AA, Loucks EB, Buka SL, Rimm E, Kubzansky LD. Childhood emotional functioning and the developmental origins of cardiovascular disease risk. *J*

*Epidemiol Community Health* 2013;67:405-411.

**74.** Alastalo H1, von Bonsdorff MB, Räikkönen K, Pesonen AK, Osmond C, Barker DJ, et al. Early life stress and physical and psychosocial functioning in late adulthood. *PLoS One* 2013 ;8:e69011. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0069011> . [Fecha de consulta 25 Junio 2014].

**75.** Tanha T, Wollmer P, Thorsson O, Karlsson MK, Linden C, Andersen LB, Dencker M: Lack of physical activity in young children is related to higher composite risk factor score for cardiovascular disease. *Acta Paediatr* 2011, 100:717–721.

**76.** Andersen LB, Bugge A, Dencker M, Eiberg S, El-Naaman B: The association between physical activity, physical fitness and development of metabolic disorders. *Int J Pediatr Obes* 2011, 6:29–34.

**77.** Dobbins M, Husson H, DeCorby K, La Rocca RL. School-based physical activity programs for promoting physical activity and fitness in children and adolescents aged 6 to 18. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 28;2:CD007651. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007651.pub2> [Fecha de consulta 25 Junio 2014].

**78.** Janssen I, Leblanc AG: Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2010; 7:40. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1186/1479-5868-7-40> [Fecha de consulta 25 Junio 2014].

**79.** Jiménez-Pavón D, Konstabel K, Bergman P, Ahrens W, Pohlman H, Hadji-georgiou C, et. al. Physical activity and clustered cardiovascular disease risk factors in young children: a cross-sectional study (the IDEFICS study). *BMC Med*. 2013;11:172. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-172> [Fecha de consulta 26 Junio 2014].

**80.** Committee by the Agricultural Research Service, United States Department of Agriculture, United States Department of Health and Human Services. Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee, 2010 Dietary Guidelines for Americans. Evidence based guidelines. Committee by the Agricultural Research Service, United States Department of Agriculture, United States Department of Health and Human Services 2010. Disponible en <http://www.cnpp.usda.gov/publications/dietaryguidelines/2010/dgac/report/2010dgacreport-camera-ready-jan11-11.pdf> .[Fecha de Consulta 25 Junio 2014].

**81.** August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH, et al. Prevention and treatment of pediatric obesity: An endocrine society clinical practice

guideline based on expert opinion. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 4576-4599.

**82.** Besharat Pour M, Bergström A, Bottai M, Kull I, Wickman M, Håkansson N, et al. Effect of parental migration background on childhood nutrition, physical activity, and body mass index. *J Obes* 2014;406529. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1155/2014/406529> [Fecha de consulta 26 Junio 2014].

**83.** García-Casal MN, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F, Marcos E. High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:1064-1070.

**84.** García A; López F; Niño C; Fernandez AZ; Ramos MI; Valero J; et al. Prevalence of folate deficiency and hyperhomocysteinemia in a developing country: results from a large population study in Venezuela *Acta Cient Venez* 2006; 57:15-21.

**85.** Leal AA, Palmeira AC, Castro GM, Simões MO, Ramos AT, Medeiros CC. Homocysteine: cardiovascular risk factor in children and adolescents? *Rev Assoc Med Bras* 2013;59: 622-628.

**86.** Alehan F, Saygi S, Gedik S, Kayahan Ulu EM. Stroke in early childhood due to homocystinuria. *Pediatr Neurol* 2010 ;43: 294-296.

**87.** Morita DC, Donaldson A, Butterfield RJ, Benedict SL, Bale JF Jr. Methylene-tetrahydrofolate reductase gene polymorphism and childhood stroke. *Pediatr Neurol* 2009;41:247-249.

**88.** Karaca M, Hismi B, Ozgul RK, Karaca S, Yilmaz DY, Coskun T, et al. High prevalence of cerebral venous sinus thrombosis (CVST) as presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in childhood: molecular and clinical findings of Turkish probands. *Gene* 2014;534:197-203.

**89.** Enquobahrie DA, Feldman HA, Hoelscher DH, Steffen LM, Webber LS, Zive MM, et al. Serum homocysteine and folate concentrations among a US cohort of adolescents before and after folic acid fortification. *Public Health Nutr* 2012;10:1818-1826.

**90.** Vimalaswaran KS, Cavadino A, Berry DJ; LifeLines Cohort Study investigators, Jorde R, Dieffenbach AK et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;pii: S2213-8587(14)70113-5. Disponible en [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70113-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70113-5) [Fecha 08 Julio 2014].

**91.** Basuli D, Stevens RG, Torti FM, Torti SV. Epidemiological associations between iron and cardiovascular disease and diabetes. *Front Pharmacol* 2014;5: 117. Disponible en <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2014.00117> [Fecha 08 Julio 2014].

**92.** Muñoz-Bravo C, Gutiérrez-Bedmar M, Gómez-Aracena J, García-Rodríguez A, Navajas JF. Iron: protector or risk factor for cardiovascular disease? Still controversial. *Nutrient* 2013 ;5: 2384-2404.

**93.** World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia. 1993–2005 who Global database on anaemia. Geneva 2008. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf) [Fecha de consulta 08 Julio 2014].

**94.** Noguera D, Márquez JC, Campos Isabel, Santiago R. Alimentación Complementaria en niños sanos de seis a veinticuatro meses. En: Sociedad Venezolana De Puericultura y Pediatría. Nutrición Pediátrica Primer Consenso Venezolano. Editorial Medica Panamericana. Caracas 2013, pp. 39-54

**95.** Yoo JH, Maeng HY, Sun YK, Kim YA, Park DW, Park TS, et al. Oxidative status in iron-deficiency anemia. *J Clin Lab Anal* 2009;23:319-323.

**96.** Akça H, Polat A, Koca C. Determination of total oxidative stress and total antioxidant capacity before and after the treatment of iron-deficiency anemia. *J Clin Lab Anal* 2013;27:227-230.

**97.** Jurowski K, Szewczyk B, Nowak G, Piekoszewski W. Biological consequences of zinc deficiency in the pathomechanisms of selected diseases. *J Biol Inorg Chem* 2014. [Epub ahead of print]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1007/s00775-014-1139-0> [Fecha de consulta 08 Julio 2014].

**98.** Azab SF, Saleh SH, Elsaheed WF, Elshafie MA, Sherief LM, Esh AM. Serum trace elements in obese Egyptian children: a case-control study. *Ital J Pediatr* 2014;40:20.

**99.** Cayir A, Doneray H, Kurt N, Orbak Z, Kaya A, Turan MI, Yildirim A. Thyroid functions and trace elements in pediatric patients with exogenous obesity. *Biol Trace Elem Res.*2014;157:95-100.

**100.** Hashemipour M, Kelishadi R, Shapouri J, Sarrafzadegan N, Amini M, Ta-

vakoli N, et al. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and components of the metabolic syndrome in prepubertal obese children. *Hormones* 2009;8:279-285.

**101.** Berné-Peña Y, Papale JF, Torres M, Mendoza N, Dellan-Rodríguez G, Rodríguez D, et al. Zinc sérico en menores de 15 años de una comunidad rural del estado Lara. *An Venez Nutr* 2008; 21: 77-84.

**102.** Celik N, Andiran N, Yilmaz AE. The relationship between serum magnesium levels with childhood obesity and insulin resistance: a review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:675-678

**103.** García OP, Long KZ, Rosado JL. Impact of micronutrient deficiencies on obesity. *Nutr Rev* 2009; 67: 559-572.

**104.** Juonala M, Magnussen CG, Venn A, Dwyer T, Burns TL, Davis PH, et al. Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. *Circulation* 2010;122: 2514-2520.

**105.** Chiolero A1, Bovet P, Paradis G. Screening for elevated blood pressure in children and adolescents: a critical appraisal. *JAMA Pediatr* 2013;167: 266-273.

**106.** Juhola J, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Combined effects of child and adult elevated blood pressure on subclinical atherosclerosis: the International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Circulation* 2013;128:217-224.

**107.** Telford RD, Cunningham RB, Waring P, Telford RM, Olive LS, Abhayaratna WP. Physical education and blood lipid concentrations in children: the LOOK randomized cluster trial. *PLoS One* 2013 25;8: e76124. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0076124> [Fecha de consulta 08 Julio 2014].

**108.** Juhola J, Magnussen CG, Viikari JS, Kahonen M, Hutri-Kahonen N, et al. Tracking of serum lipid levels, blood pressure, and body mass index from childhood to adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Pediatr* 2011; 159: 584–590.

**109.** de Onis M, Martínez-Costa C, Núñez F, Nguefack-Tsague G, Montal A, Brines J. Association between WHO cut-offs for childhood overweight and obesity and cardiometabolic risk. *Public Health Nutr* 2013;16:625-630.

**110.** Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012; 345:e4759. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e4759> [Fecha de consulta 16 Julio 2014].

**111.** Civilibal M, Duru NS, Eelevli M. Subclinical atherosclerosis and ambulatory blood pressure in children with metabolic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014. [Epub ahead of print]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-014-2836-1> [Fecha de consulta 16 Julio 2014].

**112.** Pizzi J, Silva LR, Moser D, Leite N. Relationship between subclinical atherosclerosis, blood pressure, and lipid profile in obese children and adolescents: a systematic review. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013 ;57:1-6.

**113.** Silva LR, Stefanello JM, Pizzi J, Timossi LS, Leite N. Atherosclerosis subclinical and inflammatory markers in obese and nonobese children and adolescents. *Rev Bras Epidemiol* 2012;15:804-816.

**114.** Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007;261:412-417.

**115.** Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002; 31:1235-1239.

**116.** Banci M, Saccucci P, Dofcaci A, Sansoni I, Magrini A, Bottini E, et al. . Birth weight and coronary artery disease. The effect of gender and diabetes. *Int J Biol Sci* 2009;5:244-248.

**117.** Eriksson JG. Early growth and coronary heart disease and type 2 diabetes: findings from the Helsinki Birth Cohort Study (HBCS). *Am J Clin Nutr* 2011;94(6 Suppl.):1799S-1802S.

**118.** López-Blanco M, Landaeta-Jiménez M, Macías-Tomei C. Contribución del crecimiento prenatal y posnatal temprano en las enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición. *An Venez Nutr* 2013; 26: 26-39.

**119.** Owen CG, Whincup PH, Kaye SJ, Martin RM, Davey Smith G, Cook DG, et al. (2008) Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence. *Am J Clin Nutr* 88, 305–314.

**120.** Kaikkonen JE, Mikkilä V, Magnussen CG, Juonala M, Viikari JS, Raitakari OT. Does childhood nutrition influence adult cardiovascular disease risk?--insights from the Young Finns Study. *Ann Med* 2013;45:120-128.

**121.** Delgado X, Salazar S. Lactancia Materna. Beneficios científicos demostrados En: L. Machado, I. Espinoza, R. Santiago (eds.). *Nutrición Pediátrica*. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Editorial Panamericana. Caracas 2009, pp. 81-98.

**122.** Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Fleischer Michaelson K, et al.. ESPGHAN Committee on Nutrition. Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49: 112–125.

**123.** Herrera M, Machado L, Villalobos D. Nutrición en recién nacidos a término y en niños de 1 a 6 meses. *Arch Venez Puer Ped* 2013; 76:119 – 127.

**124.** Guardamagna O, Abello F, Cagliero P, Lughetti L. Impact of nutrition since early life on cardiovascular prevention. *Ital J Pediatr* 2012 ;38:73.

**125.** Davis MK. Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence. *Pediatr Clin NA* 2011;48:125–141.

**126.** Kelishadi R, Farajian S. The protective effects of breastfeeding on chronic non-communicable diseases in adulthood: A review of evidence. *Adv Biomed Res* 2014;3:3 Disponible en <http://dx.doi.org/10.4103/2277-9175.124629>. [Fecha de consulta 26 Junio 2014].

**127.** Pirilä S, Taskinen M, Viljakainen H, Mäkitie O, Kajosaari M, Saarinen-Pihkala UM, et al. Breast-fed infants and their later cardiovascular health: a prospective study from birth to age 32 years *Br J Nutr* 2014;111:1069-1076.

**128.** Zarrati M, Shidfar F, Moradof M, Nasiri Nejad F, Keyvani H, Rezaei Hemami M, et al. Relationship between Breast Feeding and Obesity in Children with Low Birth Weight. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15:676-682.

**129.** Martin RM, Patel R, Kramer MS, Vilchuck K, Bogdanovich N, Sergeichick N, et al. Effects of promoting longer-term and exclusive breastfeeding on cardio-metabolic risk factors at age 11.5 years: a cluster-randomized, controlled trial. *Circulation* 2014;129:321-329.

**130.** Amorim R de J, Coelho AF, de Lira PI, Lima Mde C. Is breastfeeding protective for blood pressure in schoolchildren? A cohort study in northeast Brazil. *Breastfeed Med* 2014;9:149-156.

**131.** Naghettini AV, Belem JMF, Salgado CM, Vasconcelos-Júnior HM, Xavier-Seronni EM, Junqueira AL, et al. Evaluación de los factores de riesgo y protección asociados a la elevación de la presión arterial en niños. *Arq Bras Cardiol* 2010;94: 470-476.

**132.** Organización Panamericana de la Salud. La alimentación del lactante y del niño pequeño. Washington, DC 2010. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789275330944\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789275330944_spa.pdf) [Fecha de consulta 16 Julio 2014].

**133.** Organización Panamericana de la Salud. Principios de orientación para la alimentación complementaria del niño amamantado. Washington DC, 2003, Disponible en: [http://www1.paho.org/spanish/ad/fch/nu/Guiding\\_Principles\\_CF.htm](http://www1.paho.org/spanish/ad/fch/nu/Guiding_Principles_CF.htm). [Fecha de consulta 16 Julio 2014].

**134.** Figueroa O, López A, Vera L. Alimentación del lactante. En: L. Machado de Ponte, I. Izaguirre de Espinoza, R.J. Santiago. *Nutrición Pediátrica*. Editorial Médica Panamericana, C.A. Caracas 2009, pp. 125-126.

**135.** EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA J* 2009;7: 1423–1460. Disponible en <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1423> . [Fecha de consulta 16 Julio 2014].

**136.** Butte NF, Lopez-Alarcon MG, Garza C: Nutrient Adequacy of Exclusive Breast-Feeding for the Term Infant during the First Six Months of Life. WHO. Geneva 2002. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/9241562110.pdf> . [Fecha de consulta 16 Julio 2014].

**137.** ielsen SB, Reilly JJ, Fewtrell MS, Eaton S, Grinham J, Wells JC. Adequacy of milk intake during exclusive breastfeeding: a longitudinal study. *Pediatrics* 2011;128: e907-914. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-0914>

[Fecha de consulta 16 Julio 2014].

**138.** Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 15;8: CD003517. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003517.pub2> [Fecha de consulta 16 Julio 2014].

**139.** BDA Education and Professional Development Team, Paediatric Specialist Group of the BDA. Complementary Feeding: Introduction of solid food to an Infants Diet 2013. Disponible en [https://www.bda.uk.com/improvinghealth/healthprofessionals/complementary\\_feeding](https://www.bda.uk.com/improvinghealth/healthprofessionals/complementary_feeding). [Fecha de consulta 16 Julio 2014].

**140.** Wijndaele K, Lakshman R, Landsbaugh JR, Ong KK, Ogilvie D: Determinants of early weaning and use of unmodified cow's milk in infants: a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 2017–2028.

**141.** Schiess S, Grote V, Scaglioni S, Luque V, Martin F, Stolarczyk A, et al. Introduction of complementary feeding in 5 European countries. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 92–98.

**142.** Clayton HB, Li R, Perrine CG, Scanlon KS. Prevalence and reasons for introducing infants early to solid foods: variations by milk feeding type. *Pediatrics* 2013;131:e1108-e1114. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-2265> [Fecha de consulta 16 Julio 2014].

**143.** Rebhan B, Kohlhuber M, Schwegler U, Koletzko BV, Fromme H. Infant feeding practices and associated factors through the first 9 months of life in Bavaria, Germany. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:467-473.

**144.** Imdad A, Yakoob MY, Bhutta ZA: Impact of maternal education about complementary feeding and provision of complementary foods on child growth in developing countries. *BMC Public Health*. 2011;11 (Suppl. 3):S25. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-11-S3-S25> [Fecha de consulta 16 Julio 2014].

**145.** Agostoni C, Przyrembel H. The timing of introduction of complementary foods and later health. *World Rev Nutr Diet* 2013;108:63-70.

**146.** Przyrembel H. Timing of introduction of complementary food: short- and long-term health consequences. *Ann Nutr Metab* 2012; 60 (Suppl. 2):8-20.

**147.** omat AL, Costa M de L, Arranz CT. Zinc restriction during different periods of life: influence in renal and cardiovascular diseases. *Nutrition* 2011; 4:392-398.

**148.** Seach KA, Dharmage SC, Lowe AJ, Dixon JB: Delayed introduction of solid feeding reduces child overweight and obesity at 10 years. *Int J Obes* 2010; 34: 1475–1479.

**149.** Schack-Nielsen L, Sorensen TIA, Mortensen EL, Michaelsen KF: Late introduction of complementary feeding, rather than duration of breastfeeding, may protect against adult overweight. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:619–627.

**150.** Strazzullo P, Campanozzi A, Avallone S. Does salt intake in the first two years of life affect the development of cardiovascular disorders in adulthood? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22:787-792.

**151.** Labayen I, Ortega FB, Ruiz JR, Loit HM, Harro J, Villa I, et al: Association of exclusive breastfeeding duration and fibrinogen levels in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 56–61.

**152.** Damsgaard CT, Schack-Nielsen L, Michaelsen KF, Fruekilde MB, Hels O, Lauritzen L. Fish oil affects blood pressure and the plasma lipid profile in healthy Danish infants. *J Nutr* 2006;136:94–99.

**153.** National Institutes of Health. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report; 2011. Disponible en: [http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cvd\\_ped/index.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cvd_ped/index.htm). [Fecha de consulta 16 Julio 2014].

**154.** Niinikoski H, Jula A, Viikari J, Rönnemaa T, Heino P, Lagström H, et al. Blood pressure is lower in children and adolescents with a low-saturated-fat diet since infancy: the special turku coronary risk factor intervention project. *Hypertension* 2009, 53:918–924.

**155.** Kaikkonen JE, Jula A, Mikkilä V, Viikari JSA, Moilanen T, Nikkari T, et al. Childhood serum cholesterol ester fatty acids are associated with blood pressure 27 y later in the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:1422-1431.

**156.** Smith KJ, Gall SL, McNaughton SA, Blizzard L, Dwyer T, Venn AJ.. Skipping breakfast: longitudinal associations with cardiometabolic risk factors in the Childhood Determinants of Adult Health Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1316 – 1325.

### **DIETA, ESTADO NUTRICIONAL Y RIESGO DE CÁNCER (DIET, NUTRITION AND CÁNCER RISK)**

**Emilia Mora G (1), Filomena Moschella (2), Dianora Navarro (3),  
Eibys Reyes (4), Maurielkys Vargas (5).**

(1) Pediatra oncólogo. Hospital Privado Centro Médico de Caracas. Presidente del Capítulo Pediátrico y miembro del Comité Científico de la Sociedad Venezolana de Oncología. Profesor de Fisiopatología del Cáncer del Posgrado de Enfermería Oncológica-UCV. Gerente en Servicios Asistenciales de Salud-UCAB. Caracas.

(2) Pediatra oncólogo. Jefe de Servicio y Coordinador de Posgrado de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Profesor de la Cátedra de Pediatría de la Universidad de Oriente. Barcelona, Venezuela.

(3) Pediatra gastroenterólogo. Médico Adjunto y Coordinador de Posgrado Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital IVSS Dr. Miguel Pérez Carreño. Gerente de Servicios Asistenciales de Salud – UCAB. Caracas.

(4) Pediatra Nutrólogo adscrita al Hospital Universitario de Caracas. Maestría en Nutrición Clínica Pediátrica-USB. Caracas.

(5) Pediatra Nefrólogo especialista en trasplante renal, adscrita al Servicio de Nefrología del Hospital Pediátrico Dr. Elías Toro y a la Unidad de Trasplante Renal del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo.

**Autor Corresponsal**

Emilia J. Mora Graterol

**Dirección:** Anexo D, piso 5, PH B, Centro Médico de Caracas. San Bernardino. Caracas.

**Teléfonos:** +582125559391, +582125529757. +584143345391

**Correo electrónico:** zenta.salud.12@gmail.com / moraemilia2@gmail.com

**Título Abreviado:** Dieta y Cancerígenos

## RESUMEN

El cáncer resulta de la interacción de la susceptibilidad genética y de la exposición ambiental. El diagnóstico de cáncer está relacionado con la edad y existe un marcador que incrementa su incidencia después de los años reproductivos. Los nutrientes y la exposición a tóxicos contribuyen en forma importante al riesgo de padecer algunos cánceres. La nutrición como un determinante del crecimiento y desarrollo corporal también influye en el riesgo de cáncer directamente a través de carcinógenos presentes en los alimentos o indirectamente como la respuesta hormonal y metabólica al crecimiento y la obesidad. La prevención del cáncer podría comenzar antes de la concepción, por ello las futuras madres deben iniciar su embarazo con un peso saludable y evitar ganancia excesiva o bajo peso durante la gestación. Los micronutrientes son importantes para el desarrollo embriológico y crecimiento fetal. Los hábitos inadecuados en edades tempranas de la vida, dado por ingesta de toxinas incluidas en ciertos alimentos, desencadenan mecanismos fisiopatológicos que se traducen finalmente en modificación del patrón genómico de los niños, que conlleva más tarde a la aparición de enfermedades oncológicas en la edad adulta. Los niños deben alimentarse exclusivamente con leche humana hasta los 6 meses de edad y a partir de ese momento incorporar alimentos complementarios adecuados. Recomendaciones establecidas: mantener un peso corporal adecuado, comer una dieta variada, incluir diariamente diversos vegetales y frutas, incrementar la ingesta diaria de fibra, limitar la ingesta total de grasas, bebidas alcohólicas, alimentos curados con sal, ahumados y preservados con nitritos. El pediatra puede y debe colaborar con los padres y profesores en el fomento de hábitos saludables que acompañarán a lo largo de su vida a los que hoy son niños.

**Palabras clave:** Nutrición, Riesgo de cáncer, Tóxicos y preservantes, Dieta, Prevención, Niños

## SUMMARY

Cancer results from the interaction of genetic susceptibility and environmental exposure. The diagnosis of cancer is related to age

and there is a net increase in cancer incidence after the childbearing years. Nutrients and toxic exposures contribute significantly to the risk of some cancers. Nutrition as a determinant of growth and body development also influences cancer risk directly through carcinogens in food or indirectly as the hormonal and metabolic response to growth and obesity. Cancer prevention may begin before conception, so expectant mothers should start your pregnancy at a healthy weight and avoid excessive weight gain or low during pregnancy. Micronutrients are important for embryonic development and fetal growth. Inadequate habits at an early age of life, given by ingestion of toxins contained in certain foods trigger pathophysiological mechanisms that eventually result in modification of the genomic pattern of children, which later leads to the emergence of oncological diseases in adulthood. Children should be fed exclusively on breast milk until 6 months of age and thereafter incorporate adequate complementary foods. Suggested recommendations firmly established base are analyzed are: maintain a healthy body weight, eating a varied diet, daily include various vegetables and fruits, increase daily fiber intake, limit total fat intake, alcohol, salt-cured foods, smoked and preserved with nitrites. The pediatrician can and should work with parents and teachers in promoting healthy habits that accompany you throughout your life to the children of today.

**Key words:** Diet, Nutrition, Cancer Risk, Toxics and Preservation, Prevention, Children

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de muertes prematuras en el adulto y su diagnóstico está relacionado con la edad; presenta un pequeño pico en los primeros años de la vida seguido por una disminución y aumenta de nuevo en los adolescentes y adultos jóvenes, luego de la etapa reproductiva, la incidencia aumenta en forma significativa (1).

Sólo el 1-2% de las neoplasias son consecuencia de la herencia de genes predisponentes, el 98-99% restante es secundario a los agentes cancerígenos ambientales. Entre ellos destacan los factores dietéticos que se asocian al 35% de las muertes por cáncer en países desarrollados y 20% en aquellos considerados en desarrollo (1).

El cáncer pediátrico constituye el 1-2% del total de neoplasias en el mundo, con una incidencia anual de 13-15 casos/100.000 habitantes menores de 14 años (2).

Algunos estudios epidemiológicos sugieren que la dieta durante el embarazo puede modificar el riesgo de cáncer pediátrico. Se consideran factores de alto riesgo: el consumo elevado de grasas animales, carne curada, ahumada o asada a la brasa, alcohol y escaso o nulo aporte de vegetales; por el contrario el riesgo se reduce con una alta ingesta de cereales, legumbres, verduras, frutas y suplementos antioxidantes (3-5).

No obstante, no se conoce a ciencia cierta la relación directa o indirecta entre los factores dietéticos y la aparición de cáncer pediátrico, debido a (6):

- a) La rareza relativa de los tumores pediátricos.
- b) Los agentes cancerígenos como la dieta requieren de largos períodos de latencia (décadas), por lo que la exposición propia de la niñez no proporciona suficientes oportunidades para la carcinogénesis dietética.

El potencial cancerígeno y anticancerígeno de los alimentos ha sido ampliamente estudiado y se debe conocer para hacer las modificaciones dietéticas oportunas, que permitan prevenir el cáncer (6).

Las intervenciones dietéticas para prevenir los cánceres en épocas posteriores de la vida se deben iniciar en la etapa gestacional con la alimentación de la embarazada, así como de la madre durante el periodo de la lactancia materna exclusiva y continuar con una adecuada introducción de la alimentación complementaria (7-11). La introducción de los hábitos alimentarios adecuados debe establecerse al inicio de la alimentación complementaria y consolidarse al final del segundo año de vida, para obtener mayor eficacia no sólo en la prevención del cáncer sino de otras enfermedades asociadas a dietas incorrectas (2).

Sin embargo, la evidencia actual no permite formular una definición precisa sobre cuáles son los tumores relacionados con la dieta y cuáles son los componentes responsables. Conviene tener presente que los alimentos tal y como se conocen son mezclas muy complejas que además de los nutrientes contienen aditivos y otras sustancias no bien conocidas, que pueden ser capaces de favorecer o inhibir el proceso de la carcinogénesis. Además, los patrones dietéticos guardan una estrecha relación con las características sociales, culturales, económicas, e incluso laborales de la población, y todas ellas pueden influir de forma independiente en el riesgo de padecer de cáncer (10).

## NUTRIENTES Y TÓXICOS EN LA DIETA Y SU CONTRIBUCIÓN AL RIESGO DE CÁNCER

En el desarrollo del cáncer influyen factores epigenéticos, características ambientales y estilo de vida. La alimentación ha sido considerada un factor ambiental de importante influencia en el cáncer. La exposición a los carcinógenos físicos, químicos y biológicos inicia en la edad gestacional, por lo tanto la prevención primaria debe hacerse desde el mismo momento de la concepción, entendiendo por prevención primaria la eliminación o reducción de estos agentes en el medio ambiente (12).

**Condicionantes para el desarrollo de cáncer en el niño:** El grupo más vulnerable a los contaminantes, cancerígenos y mutágenos está constituido por los niños menores de dos años de edad, incluso desde la etapa gestacional, debido a la alta tasa de proliferación y diferenciación celular; otro factor condicionante es la baja capacidad de unión a las proteínas plasmáticas, el aclaramiento renal, la actividad de conjugación hepática y la barrera sangre-cerebro inmadura (13).

En los niños menores de dos años, los mecanismos de desintoxicación hepática mediados por la glutatión S-transferasa y glucuronil transferasa, así como por el sistema enzimático del citocromo P-450, son inmaduros y su capacidad de inactivar y desintoxicar determinará si un compuesto químico será o no cancerígeno (14). Evidencias disponibles sugieren una relación entre el consumo de carnes curadas en mujeres embarazadas y tumores cerebrales en sus hijos; entre la ingesta de alcohol y leucemia linfocítica aguda. Además, se ha relacionado el tumor de riñón (tumor de Wilms) con alto peso al nacer, consumo de té y café (15).

## NUTRIENTES Y AUMENTO DE RIESGO DE CÁNCER

La interacción dieta-cáncer es compleja y debe ser considerada un problema de salud pública. La influencia de la dieta se puede dividir en dos grupos fundamentales: a) patrón alimentario de consumo; b) tóxicos y contaminantes en los alimentos.

**a.- Patrón alimentario de consumo:** El patrón de alimentación del niño es reflejo del patrón del adulto por razones culturales y prácticas alimentarias. La dieta occidental es rica en carne roja y procesada, productos lácteos altos en grasa, azúcar refinada, café y bebidas azucaradas. Se ha establecido una asociación entre la carne y el riesgo de cáncer colo-rectal y gástrico; el mecanismo de carcinogénesis de la carne se explica por el contenido de grasa, hierro hemo, compuestos N-nitroso, aminas heterocíclicas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos que aparecen con la cocción a alta temperatura (16,17).

La alta densidad calórica, el alcohol, la grasa animal y un índice glicémico alto han sido relacionados con cáncer de colon, mama

y próstata (10,11,18). En los países en desarrollo se suma el déficit de micronutrientes (19).

El incremento de riesgo en el carcinoma hepatocelular ha sido relacionado con el consumo de alcohol, aflatoxinas, hierro y posiblemente componentes de las carnes rojas (20). El alcohol es el componente de la dieta para el cual existen más evidencias sobre su relación con un mayor riesgo de padecer un cáncer y al parecer, esto se debe a su metabolito acetaldehído (21).

Aunque los datos son limitados, se ha observado que el consumo materno de alimentos que contienen inhibidores de la topoisomerasa II de ADN puede incrementar el riesgo de leucemia mieloide aguda, entre ellos están: soya, cebolla (quercetina), uvas y bayas (Ácido elágico) y cafeína. (14).

La dieta occidental provee un alto aporte calórico a los niños, debido a que es rica en grasas saturadas e hidratos de carbono simples refinados, y es hiperproteica (proteínas de origen animal). Este tipo de dietas aceleran el crecimiento pondo-estatural y generan pubertad y menarquía precoz, lo cual puede ser un factor de riesgo para cáncer de mama, colon, recto, endometrio, cérvix, ovario, próstata, vesícula biliar, pulmón, riñón y tiroides (12).

También se ha investigado el riesgo de cáncer relacionado con los lácteos. Aunque el mecanismo no está claro, se ha encontrado una relación entre el consumo de productos lácteos que incluyen todas las leches líquidas (predominantemente, la leche entera de vaca), fórmulas artificiales, crema, queso, helados y pudines, con una mayor circulación del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I, siglas en inglés) y la modificación de estado de la vitamina D. Se ha observado que una mayor ingesta de ácido linolénico conjugado y la exposición a contaminantes tales como los bifenilos policlorados, se relacionan con el hallazgo de un mayor riesgo de cáncer colorrectal en la edad adulta y con una dieta rica en productos lácteos en la infancia (22).

La glándula tiroides de los niños es especialmente vulnerable a la acción cancerígena de la radiación ionizante, pero una alta ingesta

de yodo está asociada con un riesgo ligeramente mayor de desarrollar cáncer de tiroides (23).

Los bajos niveles de vitamina B12 y la ingesta materna alta en proteínas, se señalan como posibles factores de riesgo de cáncer, además de su conocido riesgo de defecto del tubo neural, la masa magra baja y el exceso de adiposidad, aumento de la resistencia a la insulina y alteraciones del neurodesarrollo (24).

**b.- Tóxicos y contaminantes en los alimentos:** Este segundo grupo, comprende la disponibilidad de alimentos en condiciones de contaminación ambiental y exposición crónica a metales, contaminantes orgánicos persistentes e industriales y pesticidas.

Los pesticidas (insecticidas, fungicidas, antioedores, herbicidas) han sido clasificados como carcinogénicos y se ha determinado su asociación con leucemia por la exposición temprana en la vida, así como con nacimientos prematuros, anomalías congénitas, trastornos de neurodesarrollo y asma (25,26).

La manera de conservar los alimentos, los aditivos, el tipo de envase utilizado para su conservación y almacenamiento, así como los métodos empleados y la cantidad ingerida, también se han relacionado con aumento del riesgo de cáncer (26).

En función de las evidencias disponibles, se han establecido 107 sustancias, mezclas y situaciones de exposición como carcinógenas para el hombre, agrupadas en tres categorías:

- Grupo 1: sustancias cancerígenas con suficientes pruebas de carcinogenicidad para el humano.
- Grupo 2: sustancias que probablemente se relacionan con aumento del riesgo de cáncer. Se subdividen en probabilidad cancerígena alta (2A) o baja (2B).
- Grupo 3: sustancias o procesos que no pueden ser clasificados en cuanto a su carcinogenicidad para humanos.

Los agentes cancerígenos de los alimentos también se han dividido según su origen:

**Carcinógenos de los alimentos naturales:** mutágenos de las plantas, cuya función en la naturaleza es protegerlas contra hongos, insectos o animales. Ejemplos: las sonhidrazinas presentes en los hongos, el safrol en especias de cerveza de raíz, el estragol en albahaca seca, y los psoralenos en el apio (27).

**Cancerígenos por contaminación ambiental:** residuos industriales, emisiones de diesel, restos de plaguicidas en los productos alimenticios, productos químicos como los metales (mercurio, plomo, arsénico), contaminantes orgánicos persistentes (dioxinas, DDT, dieldrina, policlorobifenilos) y pesticidas empleados en la agricultura (clorpirifos, permetrina, endosulfán) (26, 28-30). Se ha observado asociación entre la ocupación paterna en agricultura e industrial con exposición a pesticidas y el tumor de Wilms en la infancia, así como con cáncer de páncreas (31). También la exposición a acrilamina y dioxina en útero, exposición materna a hidrocarburos y otros plásticos se han vinculado con la incidencia de leucemia (11,32).

**Generados en el almacenamiento y conservación de los alimentos:** mohos o micotoxinas, como aflatoxinas, que son metabolitos secundarios de los hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*, contaminantes comunes presentes en huevo y leche en regiones tropicales. La aflatoxina B1 es la más potente y se ha relacionado con hepatocarcinoma; el riesgo es debido a que la exposición a la aflatoxina comienza en el útero, continúa en el período posnatal y persiste durante toda la vida, por lo que la exposición aumenta con la edad. Además también induce adenocarcinomas de páncreas, osteosarcomas y otros tumores (33,34).

Aditivos: etanol, sacarina, caramelo, AF-2 (furylfuramide), nitrato (III) y nitrato (V). Los dos últimos se utilizan como agentes colorantes y conservación en los productos cárnicos. Otros son las aminas heterocíclicas presentes en la carne cocida.

**Procesamiento de alimentos:** el riesgo se ha establecido en la aplicación de altas temperaturas, uso de leña y ahumado. La combustión incompleta de la materia orgánica y el contacto directo con las llamas (parrillas, asadores) aumentan drásticamente el

contenido de hidrocarburos aromáticos policíclicos, considerados potentes cancerígenos; en agua hirviendo parece que se genera menor cantidad de estos agentes. Las aminas aromáticas heterocíclicas presentes en el pescado ahumado y la carne constituyen una clase importante de agentes carcinógenos para órganos como colon, mama y estomago (13,31,35). En fiambres, embutidos, pescado curado en sal o ahumado, bebidas a base de malta como la cerveza y en el whisky (en menor cantidad) hay nitrosaminas, asociadas a cáncer de estómago y colon. Se ha asociado a cáncer gástrico el Benzo(a)pireno, compuesto del humo que emite la cocción a carbón de carnes y pescados (27,36). La acrilamina puede aumentar el riesgo de cáncer de endometrio y ovario en mujeres posmenopáusicas y no fumadoras; esta se genera durante la cocción de alimentos a altas temperaturas como: papas fritas, chips, corteza del pan tostado, cereales para desayuno y bocadillos procesados, granos de café tostados y café molido en polvo; también se ha relacionado con daño nervioso y otros efectos neurotóxicos, incluyendo problemas neurológicos en trabajadores que manipulan esta sustancia (36).

- **Envasado:** durante el envasado se pueden introducir sustancias químicas tales como bisfenol A, talatos y acrilamida que no están presentes en los alimentos crudos. El bisfenol A ha sido detectado en los alimentos para bebés, este compuesto ha sido prohibido en la producción de biberones de plástico (26).

## NUTRIENTES Y DISMINUCIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER

En la nutrición del niño y del adulto hay macro y micronutrientes capaces de disminuir el riesgo de cáncer. Se considera que los siguientes alimentos contienen compuestos activos que pueden evitar la iniciación y progresión de la carcinogénesis, por sus propiedades antioxidantes y porque actúan en la proliferación celular, la apoptosis y la metástasis: tomate, aceite de oliva, brócoli, ajo, cebolla, bayas, frijol de soya, miel, té, aloe vera, uva, romero, albahaca, chiles, zanahorias, granada y cúrcuma (37).

- **Leche humana:** se ha observado que la lactancia materna prolongada proporciona protección anticancerígena en la madre y sus

hijos. En las madres disminuye el riesgo de cáncer de ovario y de mama, especialmente en la premenopausia, y en los hijos disminuye el riesgo global de cáncer, en especial, leucemia linfoblástica y mieloides aguda, linfomas Hodgkin y no Hodgkin y tumores del sistema nervioso simpático. El papel protector de la leche humana se basa en la hipótesis de que proporciona nutrientes biológico-funcionales necesarios para el desarrollo anatómico y fisiológico del sistema inmunológico durante los dos primeros años de vida, con lo cual modula el sistema de inmunovigilancia que incluye al antitumoral (38).

- **Patrón de alimentación:** el consumo elevado de verduras y frutas reduce significativamente el riesgo de cáncer de todas las localizaciones, en especial, de estómago, colon, recto, pulmón, esófago, mama, próstata, vejiga urinaria, páncreas, laringe, boca y faringe. Los mecanismos anticancerígenos propuestos son: a) vitaminas, minerales, fibra y el resto de fitoprotectores, los cuales interactúan para reducir, bloquear o anular los efectos de los carcinógenos; b) su ingesta elevada reduce las cantidades de otros alimentos de origen animal asociados a un mayor riesgo de cáncer, si se consumen en exceso; y c) las dietas ricas en verduras y frutas son hipocalóricas, ayudando a mantener un peso saludable y previenen la obesidad, que es un factor de riesgo para la mayoría de las neoplasias, especialmente mama, colon, recto, endometrio, cervix, ovario, próstata, vesícula biliar, pulmón, riñón y tiroides (39).

- **Fibras, frutas y vegetales:** las evidencias sobre el papel protector de la fibra no son concluyentes, se sugiere que hay más relación con su origen vegetal que con el contenido total de fibra. Se ha observado que las frutas y los vegetales verdes, incluyendo zanahoria, protegen contra cáncer de pulmón, por su cantidad de carotenoides, vitamina C y E (10). Estudios epidemiológicos han demostrado que un consumo elevado de frutas y verduras ejerce un efecto antagónico del consumo de alimentos ricos en nitrosaminas respecto al riesgo de cáncer gástrico (31).

- **Vitaminas:** aunque no se cuenta con estudios concluyentes respecto al papel protector de las vitaminas, las propiedades antio-

xidantes de las vitaminas C y E, así como de los betacarotenos, están bien establecidas. Al parecer, tienen propiedades estimuladoras de la inmunidad (40). Las dietas altas en folatos y vitamina B12 disminuyen el riesgo de cánceres de colon, recto e hígado. Los mecanismos implicados son la acción estabilizadora del ADN por la metilación de la secuencia de nucleótidos citosina y guanina regulando la infra o sobreexpresión de proto-oncogenes, y el bloqueo y desactivación de diversos agentes cancerígenos lipotropos (39).

- **Ácidos grasos y aminoácidos:** son componentes de la dieta; en especial, el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos tipo omega 3 y aminoácidos de cadena ramificada tiene un efecto protector en la aparición del hepatocarcinoma (19).

### PATRONES DE CRECIMIENTO, OBESIDAD Y RIESGO DE CÁNCER

La comprensión de los patrones normales de crecimiento permite la detección temprana de las desviaciones patológicas y puede evitar evaluaciones innecesarias de niños con variaciones normales en el crecimiento (41).

Se ha investigado la asociación entre los patrones de crecimiento y el riesgo de cáncer. Se ha observado que el alto peso al nacer, un IMC bajo, la estatura alta a los 8 y 14 años de edad y llegar al punto máximo de crecimiento a edad temprana, pueden ser factores de riesgo independientes para cáncer de mama en la edad adulta (42). Hay evidencia consistente de que estaturas mayores durante la niñez y la adolescencia, y el aumento rápido de la estatura, se asocian con un mayor riesgo de cáncer de mama antes de la menopausia. Por el contrario, una mayor cantidad de grasa corporal durante la infancia y la adolescencia se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama premenopáusico (43).

La obesidad también se ha relacionado con riesgo aumentado de cáncer. La obesidad infantil es frecuente en el mundo desarrollado y su prevalencia está aumentando en la mayoría de países en desa-

rollo (44,45). Se estima que un 20% de los casos de cáncer puede deberse a obesidad. Existe una fuerte asociación entre esta condición y los cánceres de: endometrio, esófago, mama, próstata, riñón y colon-recto (46,47). También pudiera haber asociación entre obesidad y otras condiciones malignas como: leucemia, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, melanoma maligno y tumores de la tiroides (48,49).

Se han propuesto varios mecanismos responsables de esta asociación, tales como inflamación crónica, estrés oxidativo, la transmisión de información y mediadores entre las células tumorales y los adipocitos circundantes, la migración de las células del estroma de tejido adiposo, la hipoxia inducida por la obesidad, la susceptibilidad genética compartida y la derrota funcional de la función inmune (50).

### PREFERENCIAS ALIMENTARIAS EN EL MENOR DE DIEZ AÑOS Y EL RIESGO DE CÁNCER

Los niños tienen gustos limitados a un pequeño número de alimentos y también es habitual que los padres accedan a darles únicamente aquellas comidas que les gustan para evitar las innumerables manifestaciones de rechazo por partes de sus hijos a las comidas; sin embargo, algunos alimentos contienen ciertas toxinas o mecanismos mediante los cuales, al estar en contacto por tiempo prolongado con el organismo, provocan efectos nocivos para la salud. Si desde una perspectiva evolutiva, se toman en cuenta los genes responsables del riesgo cáncer antes de la edad reproductiva estos pueden ser seleccionados. Por el contrario, los genes expresados después de la edad reproductiva no pueden ser abordados. Por lo tanto, en las edades jóvenes el cáncer es poco común, mientras que en edades más avanzadas la incidencia de cáncer es mayor (51,52). Sin embargo, la exposición a ciertos elementos y determinadas conductas pueden favorecer la aparición de patologías oncológicas, los cuales se presentan a continuación:

- Algunas madres sienten alivio al observar a sus hijos con importante componente adiposo en las extremidades, lo cual puede

deberse a una influencia directa de la dieta o al efecto acumulativo de la exposición a los nutrientes y sustancias cancerígenas de ciertos alimentos. El equilibrio de las sustancias promotoras de cáncer y de protección puede contribuir en la definición de riesgo de cáncer (53,54), dada la asociación del síndrome metabólico, activación de mediadores de inflamación y el cáncer (55). La mayoría de las alteraciones hormonales presentes en niños y adolescentes obesos son consecuencias del estado nutricional alterado (55).

• **“Comer únicamente lo que gusta”**, los gustos por uno u otros alimentos pueden ir variando, en general ampliándose, pero es condición necesaria que se les siga ofreciendo los alimentos que no son especialmente de su agrado; puesto que si se educa a un niño variando los alimentos que consume a diario, estará más dispuesto a aventurarse a probar nuevos sabores y por lo tanto a adoptar, sin saberlo, una alimentación variada. Los niños pequeños tienen una atracción innata a los sabores dulces y salados y una aversión a los sabores amargos y agrios. Los fenoles, polifenoles, flavonoides, isoflavonas, terpenos, y glucosinolatos, que se consideran como algunos de los fitocompuestos protectores naturales contra el cáncer, son amargos, acres, o astringente en sabor y por tanto, de aversión al consumidor. Esto representa un desafío en el establecimiento de comer saludable en edades tempranas de la vida. Los niños tienden a tener miedo de los nuevos alimentos y hacerlo no es fácilmente aceptados (53-56).

## ALIMENTOS ASOCIADOS AL RIESGO DE CÁNCER

**Leche entera de vaca:** El consumo de leche completa aumenta los niveles circulantes de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF -1) (53). Altos niveles de insulina y de IGF-1 aunados a incremento del contenido de proteínas, interacciona con el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal dando lugar al aumento de estrógenos circulantes libres que vinculan los aspectos nutricionales con el sistema endocrino dado por maduración de las funciones reproductivas en forma temprana aumentando la incidencia de cáncer. Altos niveles de insulina circulante reducen la globulina transportadora de hormonas sexuales, aumentando los estrógenos libres disponibles para la unión de tejidos. Se ha reportado una fuerte asociación entre el IGF-1 con el riesgo de cáncer de

mama. Este es un potente inductor de la mitosis, que opera en los receptores de estrógeno, controla los receptores de progesterona, y en sinergia con el estrógeno, estimula el crecimiento de células epiteliales de mama humana. A medida que la glándula mamaria se desarrolla, madura y se somete a hiperplasia (replicación celular), que se regula en parte por el IGF-1 y los estrógenos circulantes. Durante las etapas de división celular rápida, existe una mayor probabilidad de mutaciones (57).

**Cereal con leche entera de vaca o cereales cocidos:** El consumo de estos con un patrón repetitivo se transforma en un importante estimulante que favorece el aumento de IGF-1, dado a que el contenido de calcio, vitamina D y vitamina A, provocan incremento positivo de IGF-1 y disminución de su proteína de unión (IGFBP-3). Esta última relación da lugar a mayor riesgo de cáncer de próstata (53,57), cáncer de colon (58,59) de pulmón (59) y de mama en premenopáusicas (60,61).

**Pasta con margarina:** El efecto acumulativo de esta ingesta se debe a un aumento del IGF-1 circulante debido a la pasta, y a que la margarina es una grasa hidrogenada asociada con niveles bajos de IGFBP-3; esta relación favorece la velocidad de mitosis que podría conllevar a posibles mutaciones (53).

**Bebidas gaseosas:** El contenido de benzoato de sodio es un preservante de las gaseosas que provoca mutación del ADN y mitocondrias generando mal funcionamiento celular, vejez prematura y cáncer. El consumo medio de gaseosa conduce a distensión abdominal que conlleva a reflujo gástrico y la exposición a los ácidos gástricos de la mucosa se ha relacionado con cáncer de esófago (62).

**Pasapalos industrializados:** El consumo masivo sobrepasa los valores de consumo de sodio que debería ser < 2 g /día de sodio, estudios lo relacionan con cáncer de estómago (62).

**Perros calientes con vegetales:** Las legumbres cuando no están bien lavadas se encuentran contaminadas con aflatoxinas, que tienen efectos inmunosupresores, mutagénicos y carcinógenos, lo cual afecta principalmente al hígado y puede provocar cáncer hepático (62).

**Papitas fritas:** Su ingesta habitual en niños de 2 a 9 años se asoció con un número significativamente mayor de riesgo de cáncer de mama más tarde en la vida. Por cada porción de papas fritas a la semana en las edades mencionadas, aumenta el riesgo de cáncer de mama en un 27% (63,64). La fritura de las papas provoca compuestos tóxicos denominados acrilamidas que son moléculas pequeñas, volátiles y altamente reactivas relacionadas con cáncer en roedores (12).

## CONCLUSIONES

- En vista de que la adquisición de hábitos dietéticos saludables se inicia en los primeros años de vida, el papel del pediatra es fundamental como profesional sanitario que oriente y debe colaborar con los padres y maestros en el fomento de hábitos saludables que acompañarán a lo largo de su vida a los que hoy son niños.
- Una variedad de factores dietéticos han sido estudiados en relación con el cáncer. En general, la grasa en la dieta, frutas, verduras y fibra no siempre se han demostrado como factores de riesgo de cáncer.
- La ingesta de otros nutrientes, en particular algunos micronutrientes, pueden ofrecer un grado de protección contra ciertas enfermedades malignas.

## RECOMENDACIONES

Para los niños mayores de 2 años (72):

- Elegir una dieta con variedad de alimentos de origen vegetal. Incluir al menos cinco porciones de frutas y vegetales diarios, hortalizas no feculentas, cereales y legumbres sin procesar en cada comida.
- Limitar la ingesta de carnes rojas (menos de 500 g/semana) y una mínima proporción (o ninguna) de carnes procesadas.
  - Escoger alimentos con bajo contenido de grasas.
- Bajo nivel de sal en la dieta. Limitar el consumo de alimentos elaborados con sal añadida para asegurar una ingesta menor de 5 g diarios (menos de 2g sodio/día).
- Mantener un peso dentro del rango normal para la edad y sexo del niño y realizar actividad física en forma regular.
- No estimular el consumo de alcohol.
- Preparar y almacenar los alimentos de manera apropiada.
- Conocer los diferentes tóxicos clasificados como carcinogénicos para evitar la exposición en la cadena de alimentos y su consumo.
- En la población que vive en áreas agrícolas, evitar la exposición a pesticidas especialmente niños y embarazadas.
- Abandonar el consumo de alimentos ahumados, procesados y con conservantes químicos.

- No consumir tabaco en ninguna de sus formas.
- No se recomiendan los suplementos vitamínicos para prevenir cáncer.

## RECOMENDACIONES ESPECIALES

Todos los niños sobrevivientes de cáncer deben recibir información nutricional de un pediatra nutrólogo y/o nutricionista clínico, tales como (68-71):

- Estimular un estilo de vida saludable: El ejercicio físico debe ser recomendado y estimulado durante periodos de remisión de la enfermedad; incorporarse a actividades deportivas que contemplen ejercicios de resistencia ha comprobado que mejora la composición corporal, el apetito y el estado de ánimo. El niño atleta debe ser evaluado previamente para determinar el tipo de deporte en el cual puede participar con seguridad ya sea por el nivel de contacto o intensidad del mismo (73).
- Los sobrevivientes que incorporan un comportamiento riesgoso en su estilo de vida tienen probabilidades de acelerar la aparición de segundas neoplasias, tomando en cuenta la labilidad genética per sé, presente en estos tipos de individuos. Por lo cual se recomienda aplicar y probar estrategias de intervención que eduquen a los supervivientes sobre la modificación de una conducta riesgosa (74).

## REFERENCIAS

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. National Cancer Institute. Bethesda, MD 2013. Disponible en: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/). [Fecha de consulta: 28 abril 2014].
2. Rafael Peris –Bonet . Begoña Giner Ripoll Incidencia y supervivencia de cáncer en la infancia. En: L. Sierrasesumaga .A. antillon Klussman .F.;Bernaola ,E; Patiño ,A :San Julian M Tratado de Oncología Pediátrica. .Pearson Educacion ,SA , Madrid 2006 pp:2-15
3. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA Cancer J Clin 2012; 62(1):30-67.
4. Takachi R, Inoue M, Ishihara J. Food a vegetable intake an risk of total cancer and cardiovascular disease : Japan Public Health Center –Based Prospective study . Am J Epidemiol 2008 167: 59.
5. Romaguera D, Vergnaud AC, Peters PH. Is concordance with World Cancer Research Fun/American Institute for cancer research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer ? Result from the EPIC study .Am J Clin Nutr 2012 ; 96:150.
6. Uauy R, Solomons N. Diet, nutrition, and the life-course approach to cancer prevention. J Nutr. 2005;135 (Suppl.):2934S-2945S.
7. Catalano PM, Ehrenberg HM. The short and long term implications of maternal obesity on the mother and her offspring.Br J Obbst Gynaecol 2006;113:1126 -1133.
8. Ferreira JD, Couto AC, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S. Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. In utero pesticide exposure and leukemia in Brazilian children < 2 years of age. Environ Health Perspect 2013;121 (2):269-275.
9. Birnbaum LS, Fenton SE. Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. Environ Health Perspect 2003;111(4):389-394.
10. Gonzalez CA. Nutrition and cancer: the current epidemiological evidence. Br J Nutr 2006;96 (Suppl. 1): S42–S45.
11. Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. Eur J Cancer 2010; 46(14):2555-2562.

- 12.** Ortega García JA, Martín M, Ferrís i Tortajada J, López Andreu T, López Fernández F, Bautista Sirvent O, et al. Prevención del cáncer pediátrico. *Rev Esp Pediatr* 2008; 64(5):389-401.
- 13.** Mnif W, Hassine AI, Bouaziz A, Bartegi A, Thomas O, Roig B. Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8(6):2265-2303.
- 14.** Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA. Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2004; 14(6):473-486.
- 15.** Bunin GR. Nongenetic causes of childhood cancers: evidence from international variation, time trends, and risk factor studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;199 (2):91-103.
- 16.** Yusof AS, Isa ZM, Shah SA. Dietary patterns and risk of colorectal cancer: a systematic review of cohort studies (2000-2011). *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(9):4713-4717.
- 17.** Kim YS, Milner JA. Dietary modulation of colon cancer risk. *J Nutr* 2007;137 (Suppl.): 2576S-2579S.
- 18.** Pou SA, Niclis C, Aballay LR, Tumas N, Román MD, Muñoz S, et al. Cáncer y su asociación con patrones alimentarios en Córdoba (Argentina). *Nutr Hosp* 2014;29 (3):618-628.
- 19.** Timothy K, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr* 2004; 7(1A): 187-200.
- 20.** Smith R. Nutrition and metabolism in hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2013; 2(2): 89-96.
- 21.** Pöschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol* 2004;39(3):155-65.
- 22.** van der Pols JC, Bain C, Gunnell D, Smith GD, Frobisher C, Martin RM. Childhood dairy intake and adult cancer risk: 65-y follow-up of the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(6):1722-1729.
- 23.** Cardis E, Kessminiene A, Ivanov V. Risk of thyroid cancer after exposure to 131 I in childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (10): 724-732.
- 24.** Rush EC, Katre P, Yajnik CS. Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68(1):2-7.

- 25.** Robert JR, Karr CJ; Council on Environmental Health. Pesticide Exposure in Children. *Pediatrics* 2012;130(6):e1765-e1788.
- 26.** Vogt R, Bennett D, Cassady D, Frost J, Ritz B, Hertz-Picciotto I. Cancer and non-cancer health effects from food contaminant exposures for children and adults in California: a risk assessment. *Environ Health* 2012; 9 (11):83.
- 27.** Cortinas, C. Cáncer: herencia y ambiente. Cuarta edición. Fondo de Cultura Económica/SEP/CONACYT. México 2011; Pág. 90-162.
- 28.** Gilbert SG. Ethical, legal, and social issues: our children's future. *Neurotoxicol* 2005; 26(4):521-530.
- 29.** Nielsen S, McKean-Cowdin R, Farin F, Holly E, Preston-Martin S, Mueller B. Childhood Brain Tumors, Residential Insecticide Exposure, and Pesticide Metabolism Genes. *Environ Health Perspect* 2010; 118(1): 144-149.
- 30.** Dougherty CP, Henricks Holtz S, Reinert JC, Panyacosit L, Axelrad DA, Woodruff TJ. Dietary exposure to contaminants in the United States. *Environ Res* 2000; 84 (2):170-185.
- 31.** Agudo A, González CA. Potenciales cancerígenos de la dieta y riesgo de cáncer. *Med Clin (Barc.)* 2002; 119(15):579-589.
- 32.** Hochstenbach K, van Leeuwen DM, Gmuender H, Gottschalk RW, Løvik M, Granum B, et al. Global gene expression analysis in cord blood reveals gender-specific differences in response to carcinogenic exposure in utero. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(10):1756-1767.
- 33.** Kew MC. Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22(3):305-310.
- 34.** Tchana AN, Moundipa PF, Tchouanguep FM. Aflatoxin contamination in food and body fluids in relation to malnutrition and cancer status in Cameroon. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7(1):178-188.
- 35.** Trafialek J, Kolanowski W. Dietary exposure to meat-related carcinogenic substances: is there a way to estimate the risk? *Int J Food Sci Nutr* 2014; 15:1-7.
- 36.** Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A prospective
- 37.** Ferguson L, Philpott M, Karunasinghe N. Dietary cancer and prevention using antimutagens. *Toxicology* 2004; 198:147-159.

- 38.** Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, Torres Cantero AM, Soldin OP, Pastor Torres E, Fuster Soler JL, et al. Full Breastfeeding and Paediatric Cancer. *J Paediatr Child Health* 2008; 44: 10-13.
- 39.** Ferrís i Tortajada J, García i Castell J, López Andreu JA, Benedito Monleón M C, Ortí Martín A, Ortega García JA. Prevención pediátrica del cáncer: factores dietéticos. *Rev Esp Pediatr* 2002; 58: 406-422.
- 40.** Jolly CA. Diet manipulation and prevention of aging, cancer and autoimmune disease. *Curr opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:382-387.
- 41.** Anderson AS, Caswell S . Obesity management – A opportunity for cancer prevention, *Surgeon* 2009; 7 (5): 282-285.
- 42.** Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sørensen TI. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *NEJM* 2004;351(16): 1619-1626.
- 43.** Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98 (24):1767-1776.
- 44.** Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet* 2010 May 15;375(9727):1737-1748.
- 45.** Lobstein T, Jackson-Lech R. Estimated burden of pediatric obesity and its comorbidities in Europe I: the rate of increase in the prevalence of child obesity is itself increasing. *Int J Pediatr Obes* 2006; 1: 26–32.
- 46.** Polednak AP .Estimating the number of U.S incident cancer attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity –related cancers .*Cancer Detect Prev* 2008;, 32 (3): 190 -199.
- 47.** World Cancer Research Fund./ American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington, DC 2007
- 48.** Kitahara CM, Platz EA, Freeman LE, Hsing AW, Linet MS, Park Y, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(3):464-472.
- 49.** Lichtman MA. Obesity and the risk for a hematological malignancy: leukemia, lymphoma, or myeloma. *Oncologist* 2010; 15(10):1083–1101.
- 50.** Kant P, Hull MA Excess body weight and obesity –the link with gastrointestinal and hepatobiliary cancer . *Nat.Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8:24.
- 51.** Cogliano VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(24):1827-1839.
- 52.** Jemal A1, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2):69-90.
- 53.** Holmes MD, Pollak MN, Willett WC, Hankinson SE. Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(9):852-861.
- 54.** Mahabir S. Association between diet during preadolescence and adolescence and risk for breast cancer during adulthood. *J Adolesc Health* 2013;52 (Supl.):S30-S35.
- 55.** Macías-Tomei C, Maulino N. Obesidad y síndrome metabólico. En: L. Machado, I. Espinoza, R. Santiago (eds.). *Nutrición Pediátrica*. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Editorial Médica Panamericana. Caracas 2009, pp.241-272.
- 56.** Suaterna A. La fritura de los alimentos: pérdida y ganancia de nutrientes en los alimentos fritos. *Perspect Nutr Hum* 2008;10 (1): 77-88.
- 57.** Giovannucci E, Pollak M, Liu Y, Platz EA, Majeed N, RimmEB, Willett WC. Nutritional predictors of Insulin-like growth factor I and their relationships to cancer in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:84-89
- 58.** Renehan AG, Painter JE, O'Halloran D, Atkin WS, Potten CS, O'Dwyer ST, et al. Circulating insulin-like growth factor II and colorectal adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9):3402-3408.
- 59.** Harman SM, Metter EJ, Blackman MR, Landis PK, Carter HB. Baltimore Longitudinal Study on Aging. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-3, and prostate-specific antigen as predictors of clinical prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85 (11):4258-4265.
- 60.** Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(12):2533-2547.
- 61.** Toniolo P, Bruning PF, Akhmedkhanov A, Bonfrer JM, Koenig KL, Lukanova A, et al. Serum insulin-like growth factor-I and breast cancer. *Int J Cancer* 2000; 88(5):828-832.
- 62.** Crovetto M, Uauy R. Recommendations for cancer prevention of World Cancer Research Fund (WCRF): situational analysis for Chile. *Rev Med Chile* 2013;141(5):626-636.

- 63.** Michels KB, Rosner BA, Chumlea WC, Colditz GA, Willett WC. Preschool diet and adult risk of breast cancer. *Int J Cancer* 2006; 118 (3):749-754.
- 64.** Somdat M. Association between diet during preadolescence and adolescence and risk for breast cancer during adulthood. *J Adolesc Health* 2013;52 (Suppl.): S30-S35.
- 65.** George SM, Park Y, Leitzmann MF, Freedman ND, Dowling EC, Reedy J, et al. Fruit, vegetable intake and risk of cancer: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(1):347-353.
- 66.** Fair AM, Montgomery K .Energy balance, physical activity and cancer risk. *Methods Mol Biol* 2009. 472:57.
- 67.** Kushi LH, Byers T, Doyle C, Bandera EV, McCullough M, McTiernan A, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2006; 56 (5):254-281
- 68.** Brown J, Byers T, Thompson K, Eldridge B, Doyle C, Williams AM, et al. Nutrition during and after cancer treatment: a guide for informed choices by cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2001;51(3):153-187
- 69.** Demark-Wahnefried W, Werner C, Clipp EC, Guill AB, Bonner M, Jones LW, et al. Survivors of childhood cancer and their guardians. *Cancer* 2005;103 (10):2171-2180.
- 70.** Arroyave WD, Clipp EC, Miller PE, Jones LW, Ward DS, Bonner MJ, et al. Childhood cancer survivors'perceived barriers to improving exercise and dietary behaviors. *Oncol Nurs Forum* 2008; 35(1):121-130.
- 71.** Robien K, Ness KK, Klesges LM, Baker KS, Gurney JG. Poor adherence to dietary guidelines among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30(11):815-822.
- 72.** Heggie SJ1, Wiseman MJ, Cannon GJ, Miles LM, Thompson RL, Stone EM, et al. Defining the state of knowledge with respect to food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer. *J Nutr* 2003;133( Suppl 1.):3837S-3842S.
- 73.** Courneya KS. Physical activity in cancer survivors: a field in motion. *Psychooncology* 2009 ;18(4):337-432.
- 74.** Buchanan N, Leisenring W, Mitby PA, Meadows AT, Robison LL, Hudson MM, et al. Behaviors associated with ultraviolet radiation exposure in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2009;115( Suppl.):4374-4384.



**Nutrición Temprana para  
la Salud a Corto y Largo Plazo.  
II Consenso Venezolano  
de Nutrición Pediátrica.**

