

## Ponencia

### La importancia de la nutrición en los primeros 1.000 días

J.M. MARUGÁN DE MIGUELSANZ, C. CALVO ROMERO

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

#### NUTRICIÓN Y CRECIMIENTO

El crecimiento es un fenómeno biológico que consiste en el aumento de la masa corporal debido al aumento del número y el tamaño de las células y a la incorporación de nuevas moléculas al espacio extracelular. Está determinado genéticamente y los factores ambientales facilitan, o bien obstaculizan, que se lleve a cabo el patrón genético. La importancia relativa de ambos elementos varía en los distintos periodos y para los diferentes parámetros antropométricos<sup>(1)</sup>.

Los factores que condicionan y regulan el crecimiento son de varios tipos<sup>(1)</sup>: 1) Factores determinantes, genéticos, con una herencia poligénica. 2) Factores permisivos, que hacen posible alcanzar el potencial genético, destacando el aporte de oxígeno y nutrientes, y la normalidad de todas las estructuras y funciones que intervienen en el proceso de digestión, absorción y metabolismo. Asimismo, se incluyen factores exógenos, de tipo socioeconómico, afectivo, etc. 3) Factores reguladores, de carácter casi exclusivo autocrino y paracrino en época prenatal, ocupando lugar destacado la transferencia de nutrientes a través de la placenta, los que a su vez modulan la secreción de insulina. La acción conjunta de ambos (nutrientes e insulina) estimula la síntesis de IGF-I e IGF-II y modula su actividad. En la primera infancia se sustituye este mecanismo por la regulación endocrina, en la cual la hormona de crecimiento pasa a ocupar un papel destacado a partir del 6<sup>o</sup>-12<sup>o</sup> mes. Al mismo tiempo, el patrón de crecimiento, que estaba condicionado hasta entonces por el fenotipo materno, se sitúa definitivamente en el canal correspondiente al genotipo del niño, por lo que pueden observarse aceleraciones o estacionamientos en el crecimiento lineal según el patrón genético, sobre todo en el segundo año

de vida. 4) Factores realizadores, órganos diana, formados sobre todo por el esqueleto.

La nutrición es un factor permisivo para el crecimiento, aportando los sustratos energéticos y plásticos necesarios para la síntesis y depósito de nuevos tejidos, y modulando la secreción de hormona de crecimiento GH, y de IGF-I. En la malnutrición crónica existe una resistencia a la acción de la GH, con aumento de la misma y concentración reducida de IGF-I. El grado de repercusión negativa sobre el crecimiento de la malnutrición varía de unos sujetos a otros, según el momento en que ocurra, duración y condiciones ambientales<sup>(1)</sup>. Una nutrición óptima durante la infancia es esencial para el crecimiento saludable y para el desarrollo mental.

#### PROGRAMACIÓN METABÓLICA

La evidencia científica actual destaca el papel crucial del crecimiento prenatal y en los primeros meses de vida, y de los factores ambientales y nutricionales que influyen en el mismo, para establecer los parámetros metabólicos que regirán la vida adulta<sup>(2,3)</sup>. Denominamos programación metabólica, o "*metabolic imprinting*" a la respuesta adaptativa a la nutrición temprana, limitado a un periodo crítico del desarrollo, como es el embarazo y la lactancia, y con efecto persistente a lo largo de la vida.

La hipótesis sugiere que una malnutrición materna/fetal, que conduce a un retraso del crecimiento intrauterino, pone en marcha respuestas adaptativas, con disfunción o incluso pérdida de unidades estructurales (nefronas, cardiomiocitos, células beta pancreáticas, células de músculo esquelético) a expensas de mantener el desarrollo de otros órganos, como el cerebro. Estos

Correspondencia: José Manuel Marugán de Miguelsanz. C/ Concepción 1, 4<sup>o</sup> A. 47003 Valladolid.

Correo electrónico: jmmarugan@telefonica.net

© 2013 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

cambios adaptativos (“fenotipo ahorrador”) programan en el individuo una menor capacidad funcional para toda su vida en el ajuste del peso corporal y la regulación central hipotalámica del apetito futuro<sup>(4,5)</sup>. Con el paso de los años, en un nuevo entorno caracterizado por la abundancia de nutrientes, y un nuevo estilo de vida, presentan mayor facilidad para acumular grasa corporal, con un riesgo más alto de enfermedades como la obesidad, la diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hipertensión arterial en la vida adulta<sup>(4,6,7-11)</sup>, y una mayor mortalidad por enfermedades cardiovasculares<sup>(12)</sup>.

En el lado opuesto, un alto peso al nacimiento secundario a obesidad o diabetes materna, una sobrealimentación precoz postnatal y un rápido *catch-up* en crecimiento en niños desnutridos intraútero por excesivos aportes nutricionales, pueden suponer un mayor riesgo de obesidad posterior<sup>(4,10,13)</sup>. Además, la placenta parece comportarse como un “detector de nutrientes” capaz de modificar su función de transporte con arreglo al suministro materno de nutrientes y las necesidades fetales<sup>(14)</sup>.

Aunque no es del todo conocido, parece haber mecanismos epigenéticos y hormonales responsables para un *programming* de balance energético en la descendencia a largo plazo<sup>(4)</sup>. En experimentos en roedores, se ha visto en la malnutrición materna alteraciones de señales reguladoras del eje hipotálamo-tejido adiposo, concretamente niveles elevados de leptina y neuropéptido Y, con resistencia hipotalámica a la leptina, que pueden conducir a hiperfagia, así como alteraciones de la adipogénesis, y pueden promover obesidad en su descendencia. En otras ocasiones se han encontrado anomalías del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, con un aumento de cortisol fetal, que pudiera ser el responsable de la programación, aunque los estudios del eje en adultos con ese antecedente no han aportado datos concluyentes<sup>(15,16)</sup>. Finalmente, se ha especulado con una activación del sistema nervioso simpático, con aumento de los niveles de catecolaminas fetales<sup>(5)</sup>.

Asimismo, las modificaciones epigenéticas generadas podrían transmitirse más allá de la primera generación<sup>(4)</sup>. La epigenética estudia los cambios heredables en la expresión génica, con “determinadas marcas” que ocurren en el genoma condicionadas por algunos nutrientes, copiadas de una generación celular a otra y que pueden alterar la expresión genética, pero que no implican cambios en la secuencia de bases del DNA<sup>(17)</sup>. Esos cambios son inducidos por la metilación de nucleótidos de citosina en secuencias citosina-guanina (CpG) que generalmente se encuentran en regiones promotoras que regulan la transcripción de genes. Por lo tanto, la deficiencia de ciertos micronutrientes durante el desarrollo temprano puede causar cambios epigenéticos que persisten en el tiempo e inducen factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades en la vida adulta<sup>(18,19)</sup>.

Una clásica demostración de la programación metabólica se obtuvo del Estudio Famine, respecto a la hambruna en Holanda durante los años 1944-5, en la Segunda Guerra Mundial, con

imposición de restricción de ingesta a 400 kcal/día. Se estudió el fruto de los embarazos de la época 50 años después, concluyendo de manera resumida que cuando la restricción se produjo en el primer trimestre de la gestación, se observó mayor prevalencia de enfermedad coronaria, mayor IMC y mayor cociente LDL/HDL colesterol; cuando ocurrió en medio del embarazo, mayor hipertensión arterial; y cuando la restricción tuvo lugar al final del mismo, mayor número de enfermedades metabólicas crónicas<sup>(20,21)</sup>.

Se especula con la posibilidad de intervención en esas ventanas críticas (periodo pregestacional, embarazo, lactancia y dos primeros años de vida) para intentar prevenir enfermedades del adulto, que probablemente sería más eficaz durante la gestación que en la época postnatal, quizás porque en periodos precoces se produce en gran medida la diferenciación neuronal y la maduración del SNC<sup>(22-24)</sup>. Algunos estudios han mostrado que la suplementación dietética materna (p.ej. en taurina, glicina, vitamina D y ácidos grasos omega-3) pueden aliviar las consecuencias adversas del *programming* perinatal. En particular, el ácido fólico (un conocido dador de grupos metilo) parece ser un candidato a valorar, como una posible opción terapéutica futura para revertir resultados adversos del *programming* en humanos<sup>(4)</sup>.

## LACTANCIA MATERNA

Es la alimentación natural de especie y la más recomendable para un crecimiento y desarrollo óptimo del niño. Hay numerosos beneficios sobre la salud infantil, tanto durante la lactancia como en la vida posterior, que son inversamente proporcionales al nivel socioeconómico de la población. En países industrializados no hay evidencia de que reduzca la mortalidad, como sí hace en los países en desarrollo, pero sí disminuye la morbilidad, especialmente demostrada en la reducción de infecciones gastrointestinales y otitis media aguda<sup>(25)</sup>.

Hay estudios que indican que la lactancia materna puede tener un papel protector en el desarrollo de obesidad infantil, así como de otras enfermedades metabólicas ligadas a ella, principalmente hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2<sup>(4,26)</sup>. Aunque todavía las razones que relacionan la falta de leche materna con obesidad no están esclarecidas, parece que en parte este efecto protector puede estar relacionado con nutrientes específicos o factores hormonales de la leche materna que pueden proteger de la ganancia de peso, e indirectamente con la influencia que esta tiene en el desarrollo de los mecanismos primarios de control del apetito/saciedad en los primeros meses de vida.

El patrón de crecimiento de niños lactados al pecho de manera exclusiva difiere de los niños con lactancia artificial, lo que hay que conocer bien antes de interpretar como fallo de medro una curva de crecimiento “más lenta”, y ante la duda utilizar

curvas de referencia elaboradas con niños con lactancia exclusiva en los primeros 4-6 meses, como las recomendadas por la OMS.

En madres malnutridas, la composición de la leche no cambia, aunque habrá menor producción, y su recuperación nutricional mejorará la cantidad y duración. En mujeres bien nutridas, en general no hay cambios con su suplementación dietética. Sin embargo, el contenido de distintos nutrientes en la leche refleja la dieta de la madre. Así ocurre con las vitaminas D, A, vitaminas hidrosolubles, yodo y ácidos grasos<sup>(25)</sup>.

Tres recientes meta-análisis analizan los beneficios de la lactancia materna (LM) en países desarrollados<sup>(27-29)</sup>, cuyos resultados resumimos a continuación.

### Tensión arterial

La magnitud del efecto de la LM sobre la tensión arterial en sujetos normotensos es similar al efecto de la restricción salina o pérdida de peso, con implicaciones sobre la salud pública. Una reducción de la TA media de 2 mmHg podría reducir en adultos la prevalencia de hipertensión un 17%, y el riesgo de enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares, un 6% y 15%, respectivamente<sup>(30)</sup>.

### Metabolismo lipídico

La influencia de la LM varía con la edad. En el primer año los niveles de colesterol total son más altos en lactados al pecho, por su marcado mayor contenido en la LM que en la mayoría de fórmulas disponibles. En la infancia o adolescencia (1-16 años) no hay diferencias entre ambos tipos de lactancia. Sin embargo, en la vida adulta los niveles fueron más bajos entre los lactados de manera natural. Sea cual sea la programación subyacente, es probable que ocurran modificaciones a largo plazo en el metabolismo del colesterol, bien por regulación de la actividad HMG-CoA reductasa hepática, o actividad del receptor de LDL<sup>(31)</sup>. El metaanálisis de la OMS<sup>(29)</sup> llegó a conclusiones similares.

### Enfermedad cardiovascular

Aunque se han demostrado efectos sobre tensión arterial y nivel de lípidos plasmáticos, no hay evidencia convincente de que la LM tenga un efecto sobre la morbilidad cardiovascular y mortalidad en la vida adulta<sup>(25)</sup>.

### Sobrepeso, obesidad y diabetes tipo 2

La mayoría de estudios encuentran que los sujetos lactados al pecho tuvieron menor riesgo de sobrepeso y/u obesidad en la infancia y adolescencia, pero el efecto ya no es evidente en la vida adulta<sup>(29,32,33)</sup>. De otro lado, la LM parece proporcionar un grado de protección a largo plazo ante el desarrollo de diabetes tipo 2, con menores niveles de glucemia e insulina sérica en la primera infancia, y en la vida posterior<sup>(29,34)</sup>. Se han aportado muchas hipótesis para explicarlo<sup>(26)</sup>. Una de ellas se basa en las concentraciones más elevadas de insulina en los lactados artificialmente<sup>(35)</sup>, que se asocia a mayor depósito de grasa y

ganancia de peso, probablemente por el mayor contenido proteico en leches artificiales.

### Desarrollo neurológico

La evidencia disponible sugiere que la LM puede asociarse con una pequeña pero medible ventaja en el desarrollo cognitivo, que persiste en la vida adulta. Aunque el tamaño del efecto puede no ser de mayor importancia para un individuo, podría aportar una significativa ventaja sobre una base poblacional. Este efecto podría relacionarse con su contenido en ácido docosahexaenoico DHA, que juega un papel importante en el desarrollo de retina y cerebro. Estudios en autopsias de casos de muerte súbita encuentran mayores concentraciones de DHA en su corteza cerebral en niños lactados al pecho respecto a la leche artificial<sup>(36)</sup>, y su posible papel también se sugiere por el efecto de su suplementación en madres que lactan en los primeros 4 meses postparto<sup>(37)</sup>. Más recientemente, se ha visto que la asociación entre LM y mejor desarrollo cognitivo puede ser debida a una variante genética en FADS2, un gen que codifica la delta-6-desaturasa, que es el paso limitante en la vía metabólica que conduce a la producción de ácido araquidónico y DHA<sup>(38)</sup>.

## AVANCES EN FÓRMULAS INFANTILES

En su intento de obtener fórmulas cada vez más parecidas a la leche materna, estándar de oro de la alimentación infantil, se han ido sucediendo múltiples cambios en su composición. No obstante, las últimas recomendaciones sobre fórmulas infantiles realizadas por el grupo de expertos de la ESPGHAN datan ya de 2005<sup>(39)</sup>, sin haberse producido recomendaciones posteriores que hayan impuesto cambios en la misma. Sin embargo, recientemente la propia ESPGHAN realiza una revisión sistemática del tema ante la creciente adición de ciertos productos a las fórmulas infantiles<sup>(40)</sup>. Repasaremos las principales novedades.

### Probióticos

Ninguna de las fórmulas adaptadas actualmente comercializadas y adicionadas con cepas probióticas presentan problemas de seguridad en relación con el crecimiento ni efectos adversos, aunque no se ha demostrado ningún efecto clínico consistente de las mismas, ni efectos beneficiosos a largo plazo tras su supresión, por lo que no se recomienda el uso de fórmulas suplementadas<sup>(40)</sup>. Otra cosa es el uso terapéutico de unos pocos probióticos, con efectos conocidos en la reducción de infecciones gastrointestinales, diarrea asociada a antibióticos, y cólicos o irritabilidad del lactante. También se ha estudiado la posible reducción del riesgo de enterocolitis necrotizante con el uso de ciertos probióticos en prematuros, aunque debe establecerse aún su seguridad, antes de recomendar su utilización universal<sup>(41)</sup>.

### Prebióticos

La leche materna contiene un 10% de oligosacáridos a parte del contenido en lactosa. Para niños sanos, la evidencia disponible sugiere que la administración de fórmulas suplementadas con prebióticos actualmente evaluados tampoco parece perjudicial al crecimiento ni presenta efectos adversos. Se ha demostrado que algunos de ellos se asocian con algunos efectos clínicos, tales como incremento del número total de bifidobacterias, y aumento de frecuencia y disminución de la consistencia de las heces, aunque su relevancia clínica es cuestionable. No hay datos de efectos a largo plazo con el uso de estas fórmulas suplementadas<sup>(40)</sup>. La reducción del riesgo de algunas enfermedades alérgicas y algunos tipos de infección vista en algún estudio con una fórmula hidrolizada suplementada con Galacto/fructo-oligosacáridos GOS/FOS, no permite aún su recomendación sistemática. Por todo ello, no se recomienda tampoco su adición rutinaria a las fórmulas adaptadas<sup>(40-42)</sup>.

### Sinbióticos

El uso de sinbióticos en fórmulas infantiles ha sido menos estudiado en ensayos clínicos, y debe establecerse aún la eficacia y seguridad de los mismos<sup>(40)</sup>.

### Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA)

El ácido docosa-hexaenoico DHA (22:6n-3), y el ácido araquidónico AA (20:4n-6), son los principales LC-PUFA en la LM. Su suplementación, especialmente de DHA, en las fórmulas para prematuros, es imprescindible para un mejor desarrollo neurológico, psico-intelectivo y de la función visual<sup>(41)</sup>. En niños a término, en vista de los posibles pequeños efectos beneficiosos aportados por algunas publicaciones con la adición de LC-PUFA en fórmulas infantiles<sup>(43,44)</sup>, la ESPGHAN permite la suplementación opcional a las mismas, aunque no la considera obligatoria<sup>(39)</sup>. No se han observado efectos adversos de la misma, pero la adición opcional de DHA no debería exceder el 0,5% del total de ingesta grasa, y el AA debería estar al menos en la misma concentración que el DHA, por ser competidores metabólicos con efectos diferentes a distintos niveles.

## NUTRICIÓN PRECOZ Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Las enfermedades alérgicas han sufrido un gran incremento en los países occidentales, de ahí el interés en las estrategias para su prevención. La lactancia materna debe ser recomendada siempre por sus beneficios nutricionales, inmunológicos y psicológicos, y asociarse a una menor incidencia de enfermedades alérgicas en niños de riesgo. Se recomienda mantener la lactancia materna exclusiva durante 6 meses, aunque cualquier duración es deseable, y prolongándola tanto como deseen la madre y su hijo tras la introducción de la alimentación complementaria<sup>(25,45,46)</sup>.

Todas las proteínas alimentarias pueden pasar a la leche materna. Aproximadamente entre el 0,5 -1% de los lactantes exclusivamente amamantados desarrollan reacciones alérgicas a las proteínas de la leche de vaca. En ese caso debe realizarse una dieta de exclusión en la madre y/o una fórmula extensivamente hidrolizada en el lactante<sup>(46)</sup>.

Entre las estrategias nutricionales de prevención en el periodo postnatal destacan las de prevención primaria, que intentan evitar la sensibilización. Irán dirigidas sobre todo al lactante de riesgo alérgico, aunque se podrían extender a la población general. Debe tomarse como paciente con riesgo alérgico cuando exista al menos un familiar de primer grado con historia de eczema, asma o alergia alimentaria bien documentada<sup>(47)</sup>.

La prevención primaria puede ser pasiva o activa. La pasiva trataría de evitar la exposición a los epítomos sensibilizantes. En este sentido, evitar la ingestión de los alimentos más alergénicos durante el embarazo no se ha demostrado útil para prevenir la aparición de sibilancias recurrentes ni de alergia alimentaria en lactantes de alto riesgo<sup>(48)</sup>. Asimismo, su exclusión en la dieta de la madre durante el periodo de lactancia materna y en el lactante durante el primer año de vida sólo evita la aparición de alergia alimentaria durante dicha exclusión, pero no impide su aparición posterior ni previene el desarrollo de otras enfermedades alérgicas en los años siguientes<sup>(49,50)</sup>.

Lo ideal para la prevención primaria de la alergia alimentaria es la prevención activa, consiguiendo la inducción de tolerancia oral. Estudios experimentales en animales han demostrado que se puede inducir la tolerancia oral frente a proteínas intactas así como con una fórmula parcialmente hidrolizada derivada de leche de vaca, lo cual no se consigue con una fórmula extensivamente hidrolizada, que aunque carece de alergenidad y por lo tanto es útil en el tratamiento, no es inmunógena, pudiendo sólo diferirse con esta última las manifestaciones alérgicas. El efecto de los hidrolizados parciales quizás no sea superior al de una fórmula adaptada administrada desde el nacimiento en niños sanos, ya que el periodo neonatal parece ser el momento óptimo de exposición, para la inducción de la tolerancia<sup>(51,52)</sup>.

El estudio GINI (*German Infant Nutritional Intervention*), prospectivo, multicéntrico, financiado por la Unión Europea con apoyo de la industria, ha estudiado la aparición de manifestaciones alérgicas en niños de alto riesgo atópico, que no realizaran lactancia materna, en función de la leche artificial administrada, asignada aleatoriamente en los primeros cuatro meses de vida a: fórmula normal, hidrolizado parcial de proteínas séricas FPH-S, y dos hidrolizados extensos de caseína FEH-C, y de proteínas séricas FEH-S. Las FPH-S y las FEH-C han mostrado un efecto preventivo sobre la incidencia acumulada de eczema, pero no sobre el asma, rinitis alérgica o sensibilización a alérgenos alimentarios comunes o neumoaalérgenos, en niños de alto riesgo, según datos recientemente publicados tras 10 años de seguimiento<sup>(37)</sup>. La FEH-C otorgó el máximo efecto protector, sobre todo en aquéllos con antecedentes familiares positivos. El

efecto protector también se observó en los asignados a la fórmula parcialmente hidrolizada, pero principalmente en aquellos sin mayor riesgo de alergia, es decir, sin antecedentes familiares positivos, y un menor efecto en los niños de riesgo. A igualdad de efecto preventivo, su menor coste y mejor sabor podría favorecer el uso del hidrolizado parcial. Una revisión Cochrane de 2006 confirmó estos hallazgos<sup>(53)</sup>.

Finalmente, un meta-análisis de 18 ensayos clínicos con intervención nutricional en alrededor de 1.000 niños, concluye que los recién nacidos sanos con antecedentes familiares de alergia que se alimentan con una FPH-S tiene un menor riesgo de eczema atópico en comparación con los niños alimentados con proteína intacta<sup>(54)</sup>.

Sin embargo, la única prevención se observó frente al eczema atópico, y no ante ninguna otra manifestación alérgica, y habría que tratar a 25 niños para prevenir un caso de dermatitis atópica<sup>(55)</sup>. Por lo tanto, la eficiencia de la medida es cuestionable, y no se conocen las consecuencias nutricionales de la misma<sup>(55)</sup>. Sin embargo, el grupo de Nutrición y Metabolismo de la Sociedad Española de Neonatología recomienda en mayo de 2012 el uso de fórmulas parcialmente hidrolizadas en caso de niños de riesgo de dermatitis atópica, como complemento de la lactancia materna, o ante abandono de la misma, manteniéndola hasta los 6 meses<sup>(56)</sup>.

No existe, por tanto, aún una recomendación clara al respecto en la población general ni en niños de riesgo, y se necesitan otros estudios para confirmar estos hallazgos y para comprender los mecanismos subyacentes a estos efectos.

Finalmente, en cuanto a la alimentación complementaria, clásicamente se consideró que la exposición precoz a alimentos sólidos favorecía el desarrollo de enfermedades alérgicas. Sin embargo, en la actualidad no hay evidencia convincente de que la introducción tardía de alimentos potencialmente alergénicos más allá de los 4-6 meses reduzca las enfermedades alérgicas ni en los niños considerados de alto riesgo, ni en los que carecen de ese riesgo<sup>(45,57,58)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hernández Rodríguez M, Argente Oliver J. Regulación del crecimiento, la diferenciación y el desarrollo. En, A. Gil Hernández (ed.), Tratado de Nutrición, 2ª ed. Panamericana. Madrid 2010; 151-177.
- Dickerson JW. Some aspects of the public health importance of measurement of growth. *J R Soc Promot Health*. 2013; 123: 165-8.
- Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002; 31: 1235-9.
- Brenton C. The hypothalamus-adipose axis is a key target of developmental programming by maternal nutritional manipulation. *J Endocrinol*. 2013; 216: R19-R31.
- Arranz CT, María Ángeles Costa MA, Tomat AL. Orígenes fetales de las enfermedades cardiovasculares en la vida adulta por deficiencia de micronutrientes. *Clin Invest Arterioscl*. 2012; 24: 71-81.
- Geelhoed JJ, Jaddoe VW. Early influences on cardiovascular and renal development. *Eur J Epidemiol*. 2010; 25: 677-92.
- Christian P, Stewart CP. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. *J Nutr*. 2010; 140: 437-45.
- Barker DJ, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol*. 2009; 36: 445-58.
- Fisher D, Baird J, Paine L, et al. Are infant size and growth related to burden of disease in adulthood?. A systematic review of literature. *Int J Epidemiol*. 2006; 35: 1196-1210.
- Warner MJ, Ozanne SE. Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease. *Biochem J*. 2010; 427: 333-47.
- Meas T. Fetal origins of insulin resistance and the metabolic syndrome: a key role for adipose tissue? *Diabetes Metab*. 2010; 36: 11-20.
- Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986; 1: 1077-81.
- Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, Sachdev HS, for the Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet* 2008; 371 (9609): 340-357.
- Cetin I, Cardellicchio M. Fisiología del embarazo: interacción materno-infantil. *Ann Nestlé (Esp)* 2010; 68: 7-16.
- Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. *Ann NY Acad Sci*. 2004; 1032: 63-84.
- Habib S, Gattineni J, Twombly K, Baum M. Evidence that prenatal programming of hypertension by dietary protein deprivation is mediated by fetal glucocorticoid exposure. *Am J Hypertens*. 2011; 24: 96-101.
- Gil Hernández A, Aguilera García C, Gómez Llorente C. Nutrigenómica. En, A. Gil Hernández (ed.), Tratado de Nutrición, 2ª ed. Panamericana. Madrid 2010; 749-806.
- Waterland RA. Is epigenetics an important link between early life events and adult disease? *Horm Res*. 2009; 71 Suppl 1: 13-6.
- Lillycrop KA. Effect of maternal diet on the epigenome: implications for human metabolic disease. *Proc Nutr Soc*. 2011; 70: 64-72.
- Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr*. 1999; 70: 811-6.
- Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Bleker OP. Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 1101-6.
- Bhutta ZA, Ahmed T, Black PE, et al. What works?. Interventions for maternal and child undernutrition and survival. *Lancet*. 2008; 371: 417-40.
- Bhutta ZA, Haider BA. Maternal micronutrient deficiencies in developing countries. *Lancet* 2008; 371 (9608): 186-7.
- Tarry-Adkins JL, Ozanne SE. Mechanisms of early life programming: current knowledge and future directions. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94(6 Suppl): 1765S-1771S.
- Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Mihatsch W, Moreno LA, Puntis J, Shamir R, Szajewska H. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 49: 112-125.

26. Guijarro de Armas MG, Monereo Megías S, Civantos Modino S, Iglesias Bolaños S, Díaz Guardiola P, Montoya Álvarez S. Importancia de la lactancia materna en la prevalencia de síndrome metabólico y en el grado de obesidad infantil. *Endocrinol Nutr.* 2009; 56: 400-3.
27. Dutch State Institute for Nutrition and Health. Van Rossum CMT, Buijckman D, Hoekstra J. Quantification of health effects of breast-feeding. Review of the literature and model situation. RIVM Report 350040001/2005. Available at: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/350040001.pdf>.
28. Agency for Healthcare Research and Quality. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. AHRQ Publication No. 07-E007, April 2007, 524 pages. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1b.chapter.106732>.
29. World Health Organization. Horta BL, Bahl R, Martines JC, Victora CG. Evidence on the long-term effects of breastfeeding. Systematic reviews and meta-analyses. WHO Press, World Health Organization, Geneva, Switzerland, ISBN 978 92 4 159523 0, 2007. 52 pages. Available at: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595230\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595230_eng.pdf).
30. Ebrahim S, Davey Smith G. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. *J Public Health Med* 1998; 20: 441-8.
31. Owen CG, Whincup PH, Kaye SJ, et al. Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 305-14.
32. 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: 1247-56.
33. Owen CG, Marin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics.* 2005; 115: 1367-77.
34. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, et al. Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1043-54.
35. Lucas A, Boyes S, Bloom SR, Aynsley-Green A. Metabolic and endocrine responses to milk fed in sixd ay-old term infants: differences between breast and cow's milk formula feeding. *Acta Paediatr Scand.* 1981; 70: 195-200.
36. Makrides M, Neumann MA, Byard RW, et al. Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr* 94; 60: 189-94.
37. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C, Hoffmann U, Reinhardt D, Grübl A, Heinrich J, Wichmann HE, Bauer CP, Koletzko S, Berdel D; GINI plus study group. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 1565-73.
38. Caspi A, Williams B, Kim-Cohen J, et al. Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 18860-5.
39. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Fagundes Neto U, Gopalan S, Hernell O, Hiocck QS, Jirapinyo P, Lonnerdal B, Pencharz P, Pzyrembel H, Ramirez-Mayans J, Shamir R, Turck D, Yamashiro Y, Zong-Yi D. Global Standard for the Composition of Infant Formula: Recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 584-599.
40. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, Piescic M, Puntis J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J. Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics: A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52: 238-250.
41. Szajewska H, Makrides M. Is early nutrition related to short-term health and long-term outcome?. *Ann Nutr Metab.* 2011; 58 Suppl 1: 38-48.
42. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC (Text with EEA relevance). Official Journal of the European Union. 30 December 2006. L401/1. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:401:0001:0033:EN:PDF>.
43. Life Sciences Research Office (LSRO), American Societies for Nutritional Sciences. Assessment of Nutrient Requirements for Infant formulas. *J Nutr.* 1988; 128 (Supp): 2059S-2298S.
44. Scientific Committee on Food. Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae. Brussels, European Commission 2003. SCF/CS/NUT/IF/65 Final 2003.
45. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Fleischer-Michaelsen K, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, Van Goudoever J. Complementary feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46: 99-110.
46. Van Odijk J, Kull I, Borres MP et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; 58: 833-43.
47. Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999; 81: 80-4.
48. Lange NE, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, Gold DR, Gillman MW, Litonjua AA. Maternal dietary pattern during pregnancy is not associated with recurrent wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 250-255.e1-4.
49. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: Follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 95: 1179-90.
50. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 4; Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
51. Nentwich I, Mishkova E, Nevala J, Urbanek R, Szepefalusi Z. Cow's milk-specific cellular and humoral immune responses and atopy skin symptoms in infants from atopic families fed a partially (pHF) or extensively (eHF) hydrolyzed infant formula. *Allergy.* 2001; 56: 1144-56.

52. Fritsche R, Pahud JJ, Pecquet S, Pfeifer A. Induction of systemic immunologic tolerance to beta-lactoglobulin by oral administration of a whey protein hydrolysate. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100: 266-73.
53. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 18; (4): CD003664.
54. Alexander DD, Cabana MD. Partially Hydrolyzed 100% Whey Protein Infant Formula and Reduced risk of atopic dermatitis: A meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50: 422-30.
55. Dalmau Serra J, Martorell Aragonés A; y el Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Alergia a proteínas de leche de vaca: prevención primaria. Aspectos nutricionales. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68: 295-300.
56. Narbona López E, Uberos Fernández J, Armada Maresca MI, Closa Monasterolo R, Couce Pico ML, Macías Díaz C, Rodríguez Martínez G, Sáenz de Pipaón M. Recomendaciones sobre el uso de Fórmulas infantiles parcialmente hidrolizadas en la reducción del riesgo de Dermatitis atópica. Disponible en: <http://www.se-neonatal.es/Comisionesygruposdetrabajos/GrupodeNutriciónyMetabolismo/tabid/124/Default.aspx>
57. Snijders B. E. P. et al. Age at First Introduction of Cow Milk Products and Other Food Products in Relation to Infant Atopic Manifestations in the First 2 Years of Life: The KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2008; 122: 115-122.
58. Szajewska H. The prevention of food allergy in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013; 16: 346-50.