11a Jornada de Recerca
de l'Institut Català de la Salut

Programació metabòlica de l'obesitat

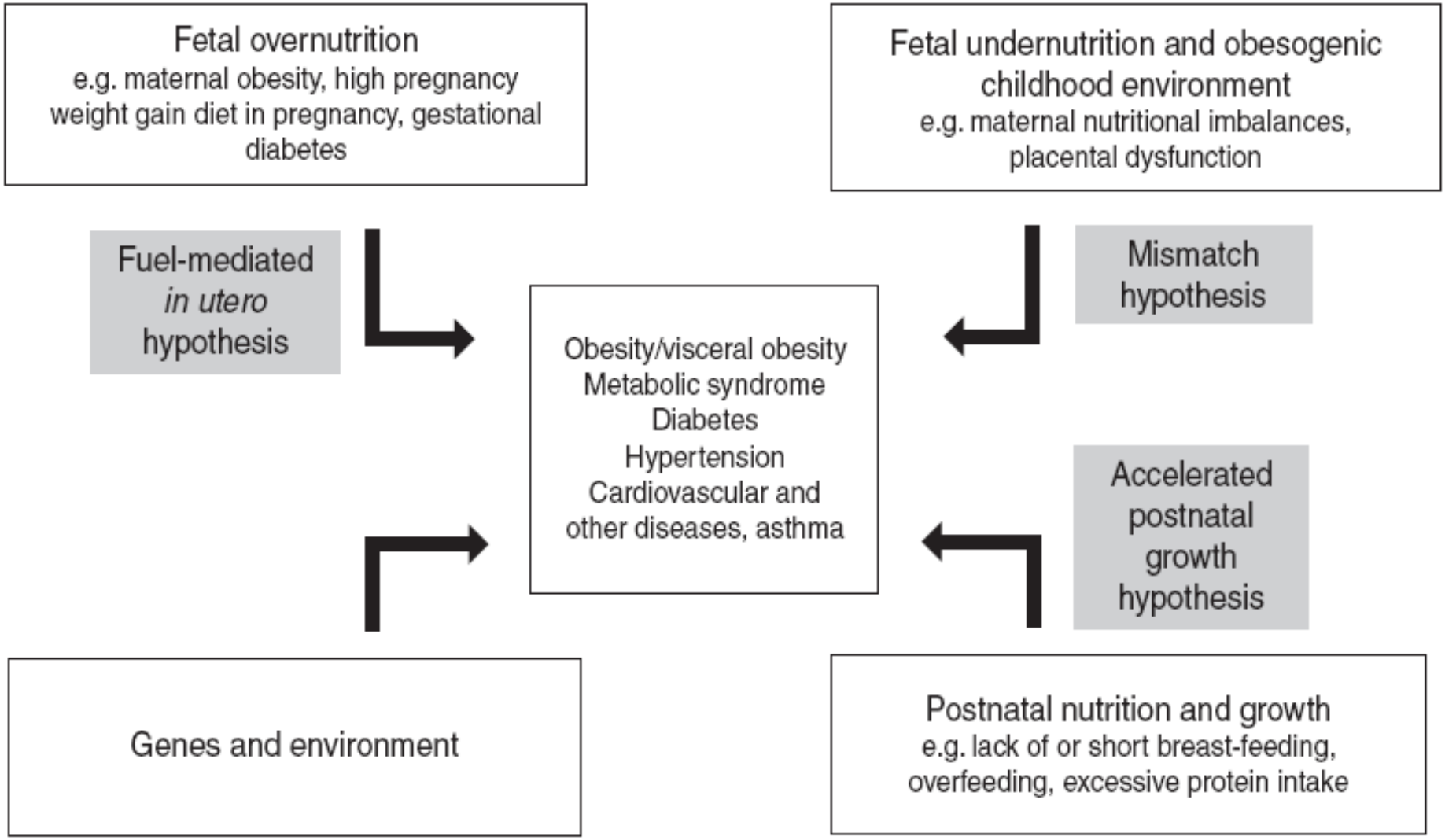
L'assaig clínic EU Childhood Obesity Project (CHOP)

Universitat Rovira i Virgili
IISPV Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili
HJ23 Hospital Joan XXIII
Hospital Universitari Sant Joan Reus

N. Ferré, V. Luque, J. Escribano, R. Closa. Unitat de Recerca en Pediatria Nutrició i Desenvolupament Humà, URV, IIPSV

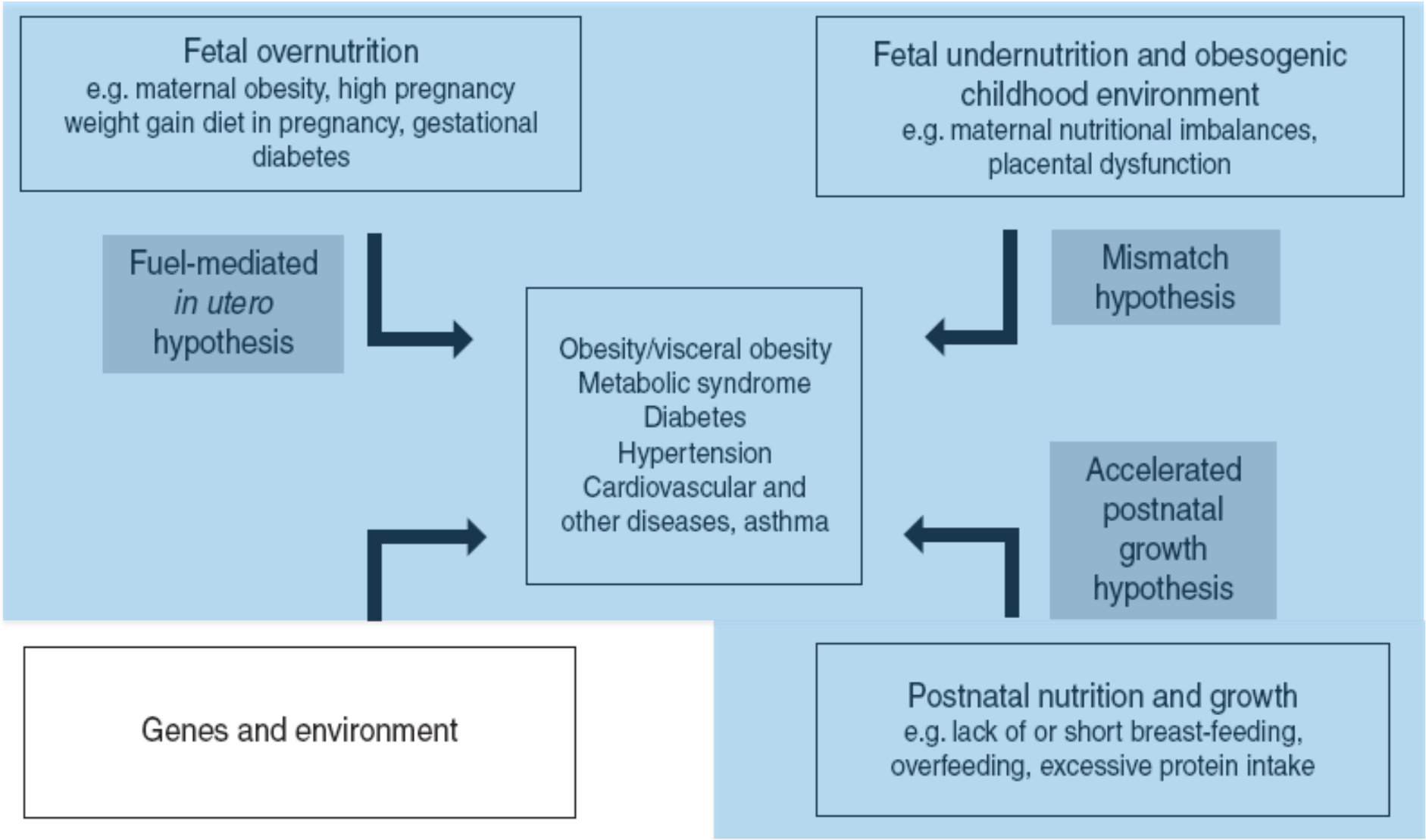
23 de maig de 2019 //// de 8.30 a 14.30 h
Centre Tarraconense "El Seminari"
Carrer de Sant Pau, 4
43003 Tarragona

Integració d'hipótesis de programació metabòlica



Koletzko et al 2012

Integració d'hipótesis de programació metabòlica

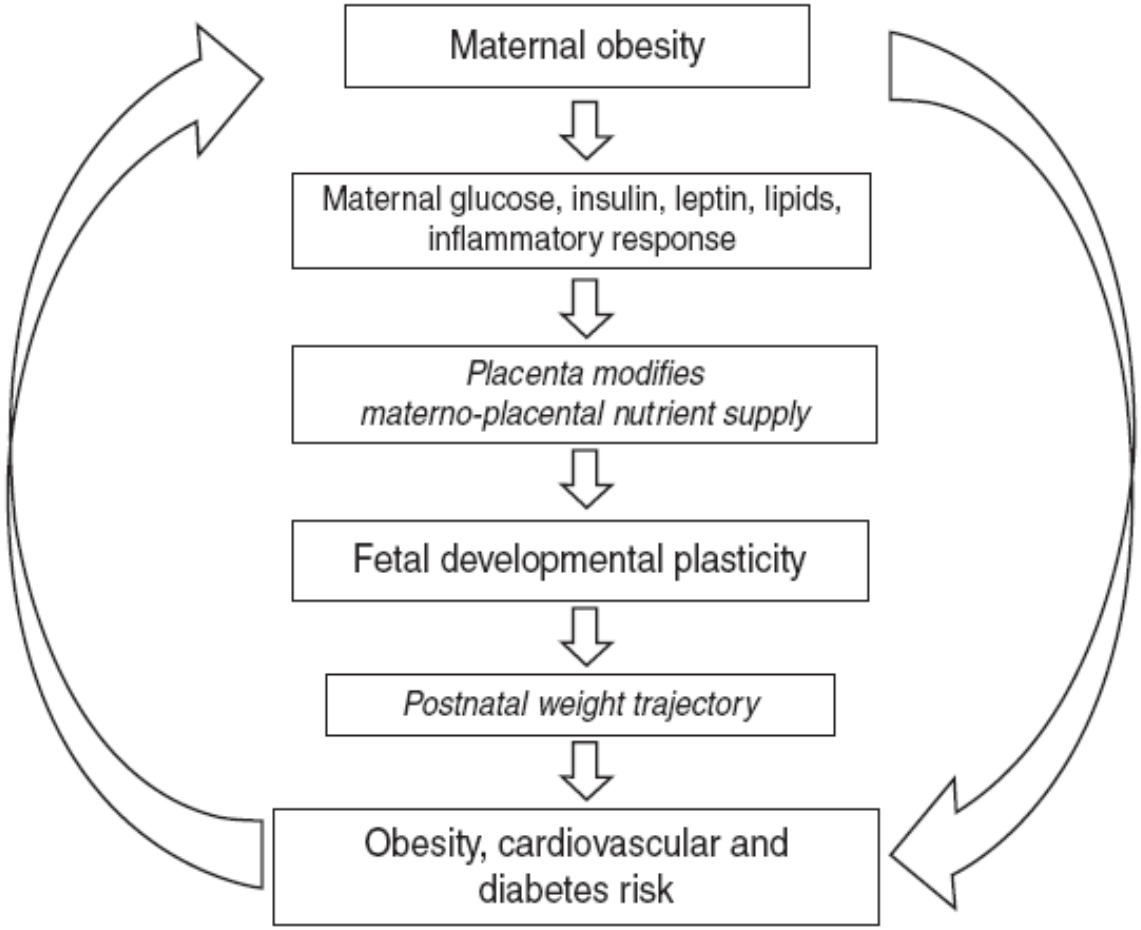


Koletzko et al 2012

Integració d'hipótesis de programació metabòlica

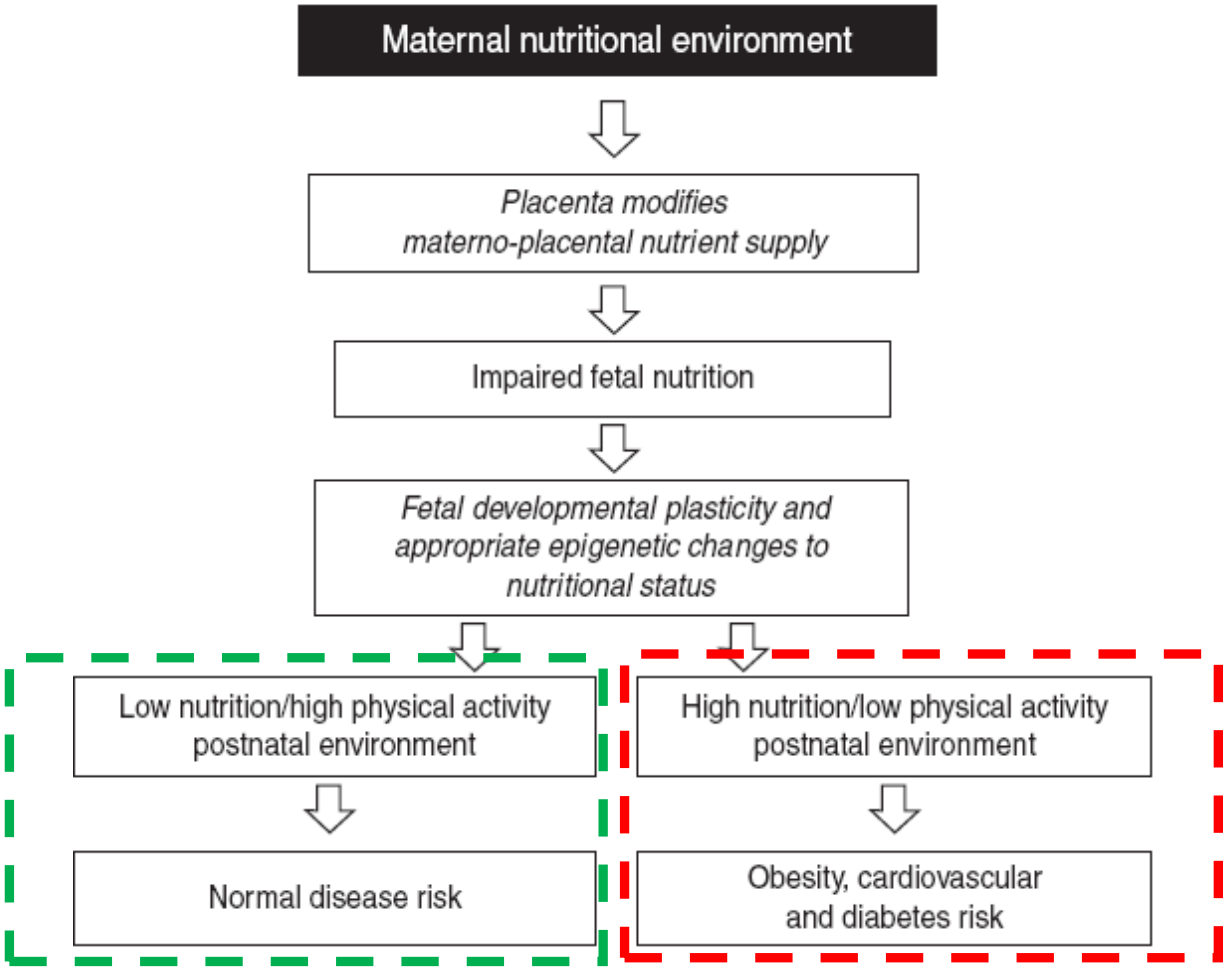
1. Sobrenutrició fetal

Acceleració trans-generacional de la obesitat i malalties CV



Koletzko et al 2012

2. Hipòtesi "Mismatch" o del "fenotip d'estalvi"

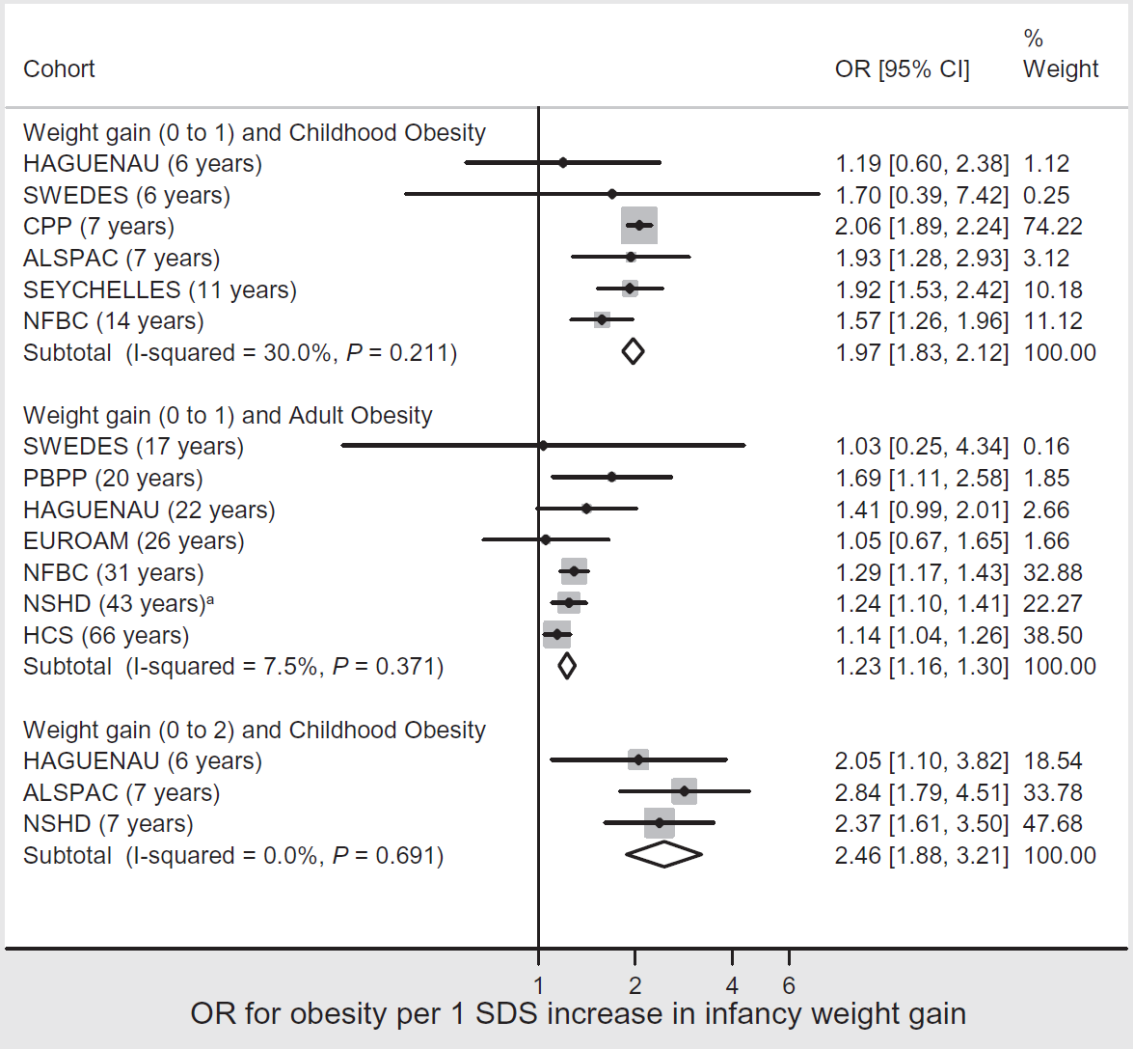


3. Creixement postnatal accelerat

+1 DS velocitat de guany

Doble risc d'obesitat infantil

23% increment del risc d'obesitat adulta



Druet C et al. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2012; 26: 19–26.

Factors de risc primerencs → Risc d'obesitat

Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy

Stephen Franklin Weng,[1] Sarah A Redsell,[2] Judy A Swift,[3] Min Yang,[4] Cristine P Glazebrook[5]

- Guany de pes primerenc ràpid

- Sobrepès matern pre-concepcional
- Alt pes al néixer

Hipotesi de sobrenutrició fetal

- Tabaquisme matern en l'embaràs

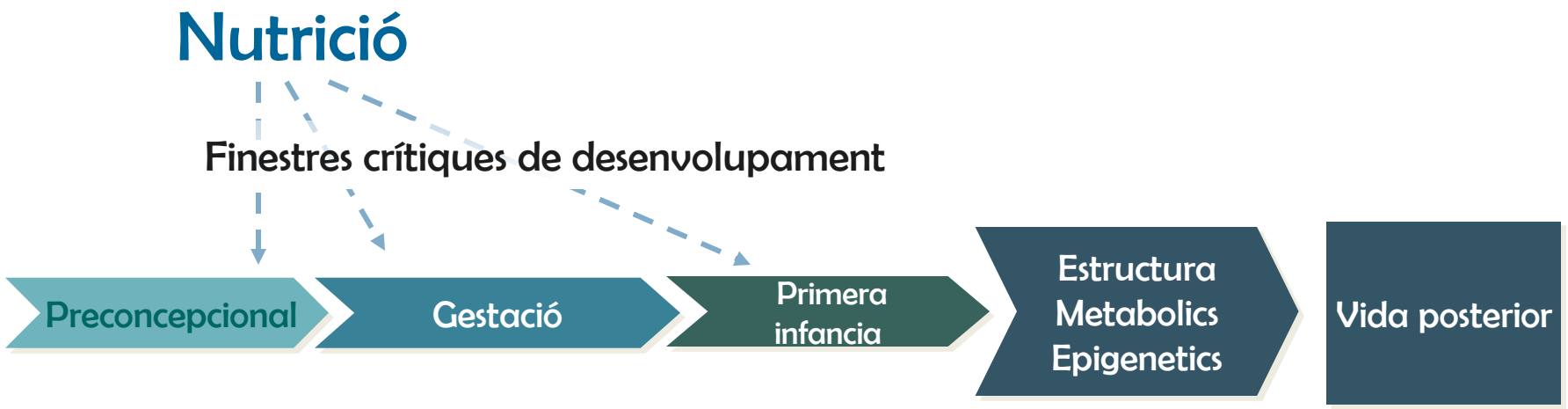
Hipotesi de infranurició fetal

→ ↑↑ probabilitat d'obesitat infantil i sobrepès.

Weng SF et al. Arch Dis Child 2012

Nutrició, factor modulador

Plasticitat de desenvolupament → Programació metabòlica per la nutrició primerenca



Hipòtesi de la proteïna primerenca

Ingesta proteica en la primera infància

↓

Modula el risc d'obesitat posterior?

Protein supply

↓

Insulin releasing amino acids

↓

Insulin, IGF1

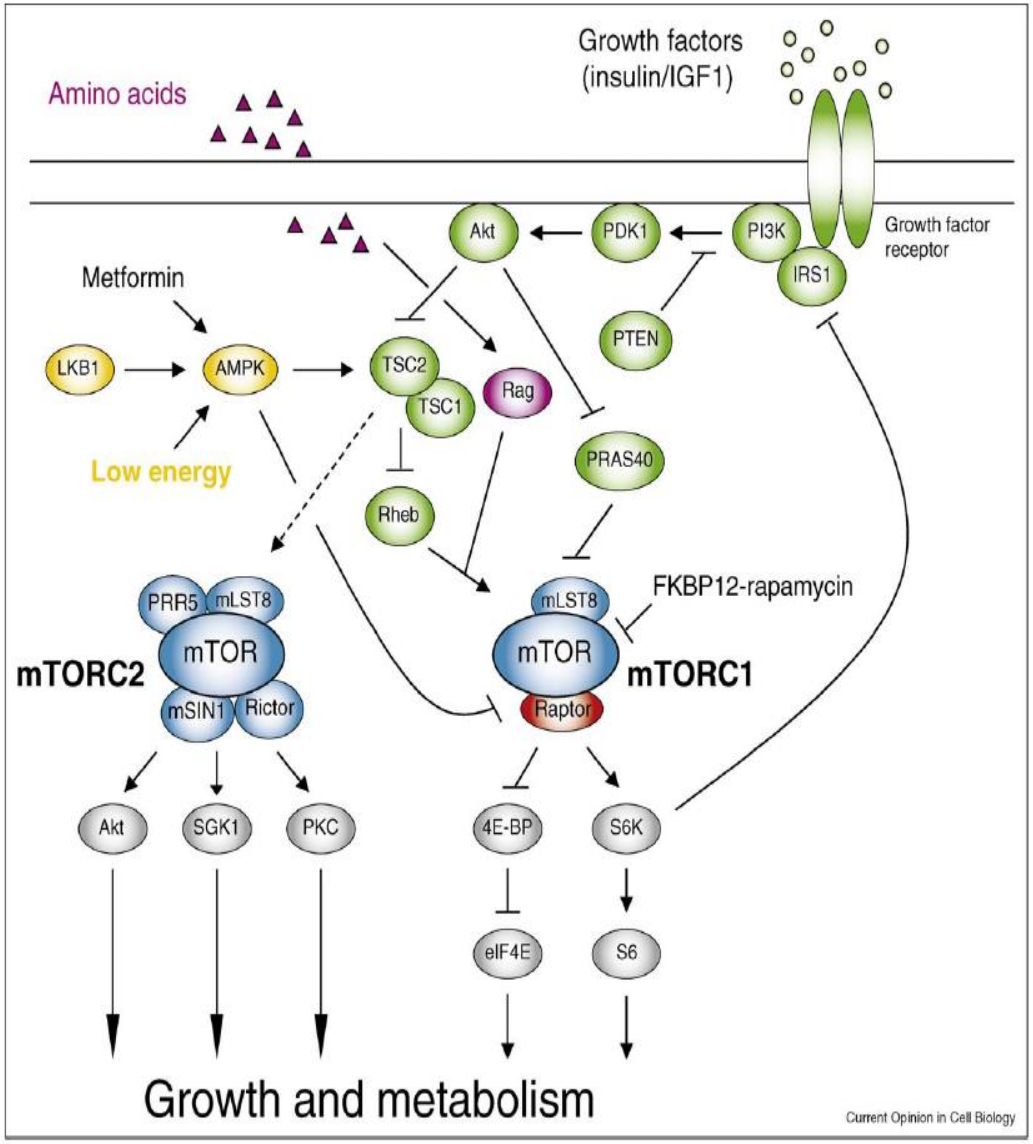
↙ ↘

Weight gain 0-24 months

Adipogenic activity

Koletzko B et al. Am J Clin Nutr 2009;89:1502S–8S

Integració d'hipótesis de programació metabòlica



- Insuina i IGF-I estimulen **mTORC** i això incrementa el creixement tissular.

Pollack P et al. Curr Opin Cell Biol 2009; 21: 209-18

L'assaig clínic EU CHOP

- RCT
- 1089 Nounats assignats a una de 2 fórmules infantils amb major i menor continguts proteics (1er any de vida).
- Grup observacional de referència BF
- Seguiment durant tota la infància.

L'assaig clínic EU CHOP

EU CHILDHOOD OBESITY PROGRAMME

Acronym: CHOPIN

Project Number: QLK1-2001-00389

THE EARLY NUTRITION PROGRAMMING PROJECT

Project Number: FOOD-CT-2005-007036

Acronym: EARNEST

NUTRIMENTHE

The Effect of Diet on the Mental Performance of Children

Grant agreement nº: 212652

EARLYNUTRITION

Long-term effects of early nutrition on later health

This project receives funding from the European Union Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013) under grant agreement n° 289346

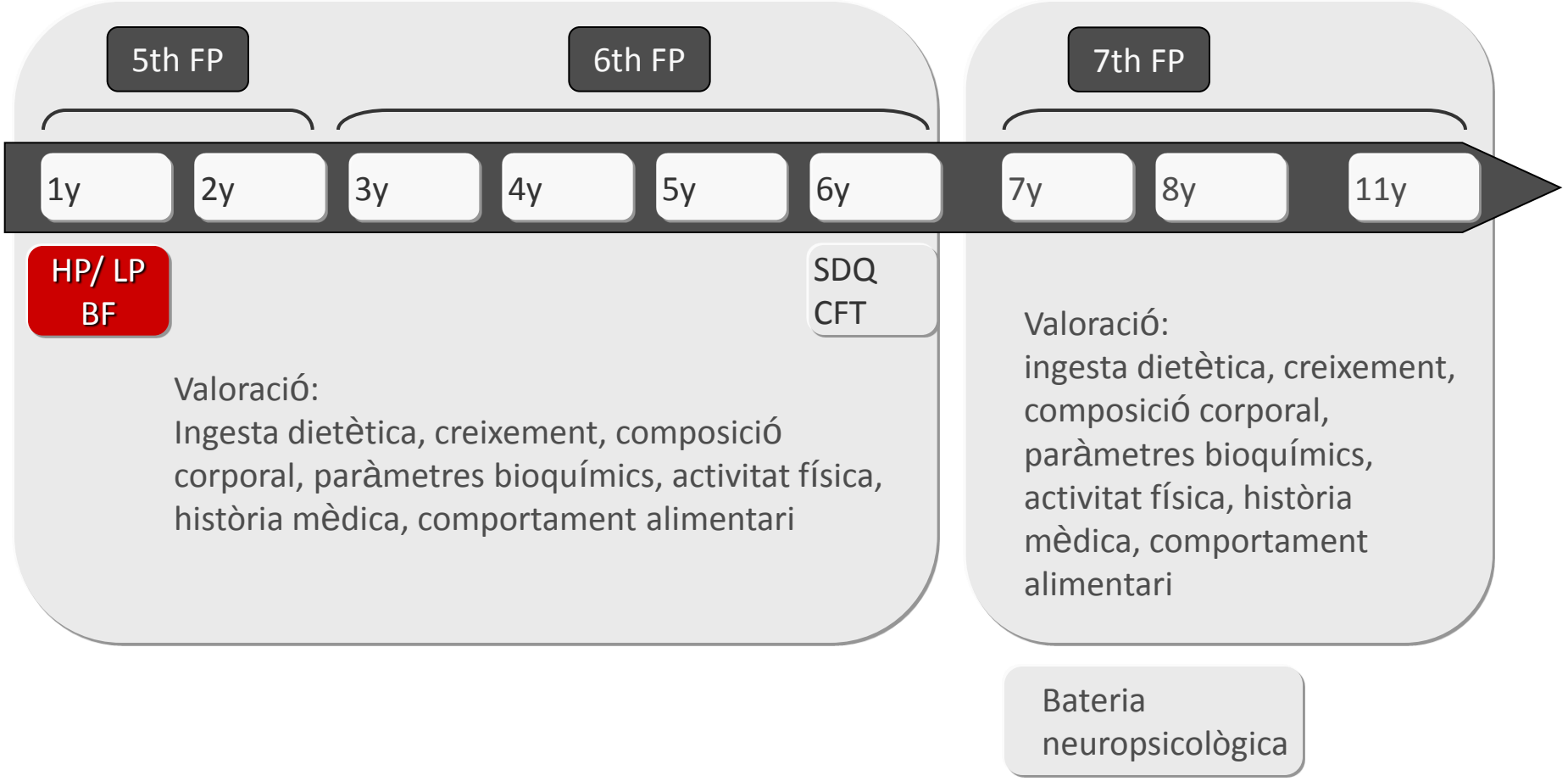
0-2y

3-6y

7-8y

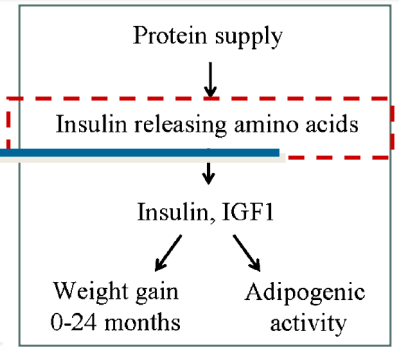
11y

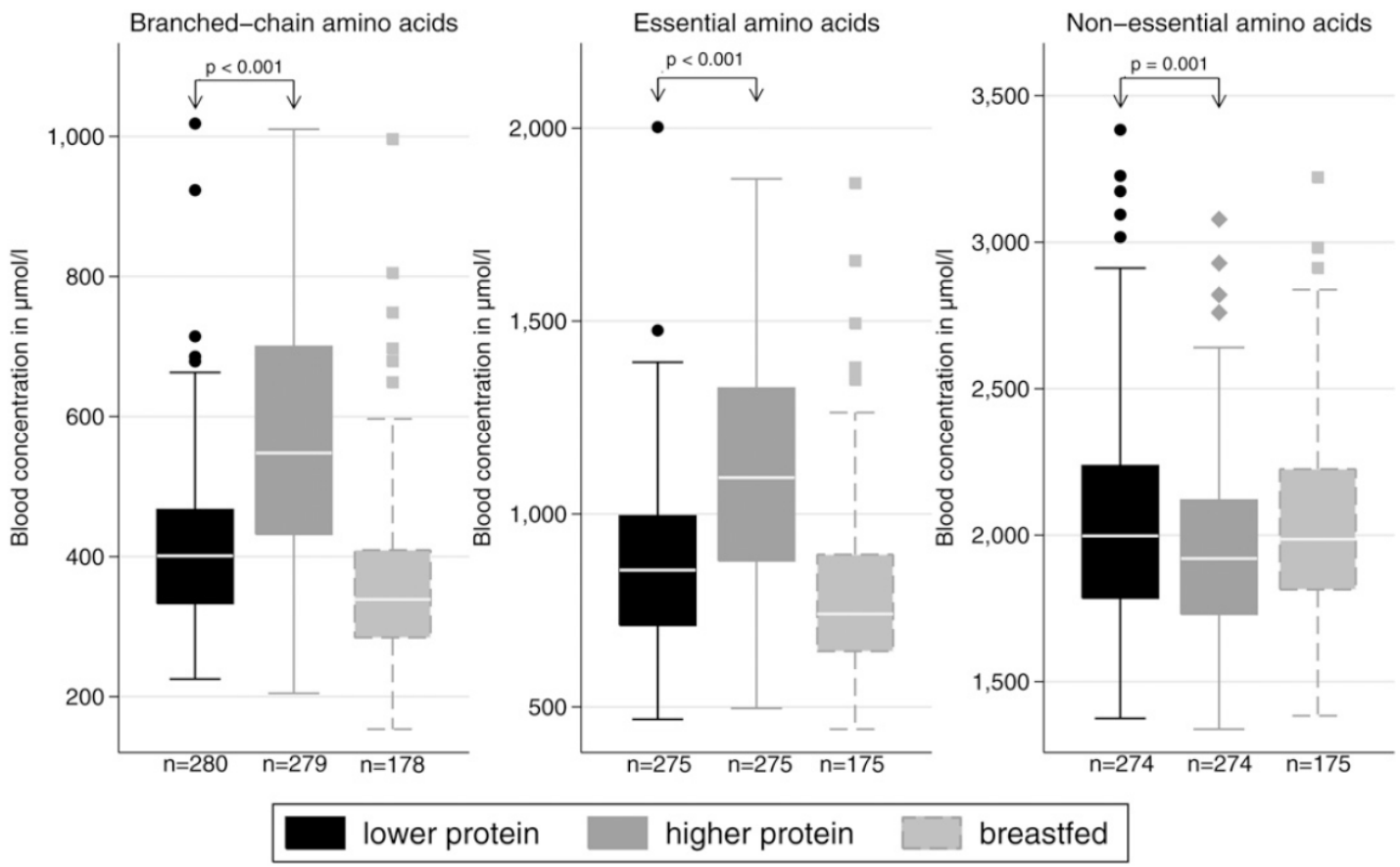
L'assaig clínic EU CHOP



L'assaig clínic EU CHOP

Efecte de la ingesta proteica en l'alliverament d'AA

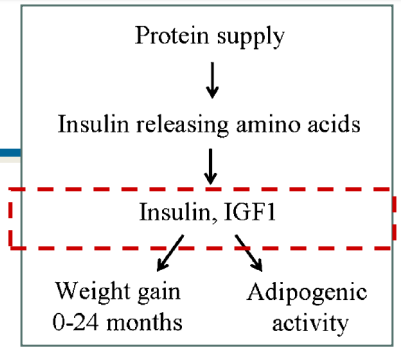


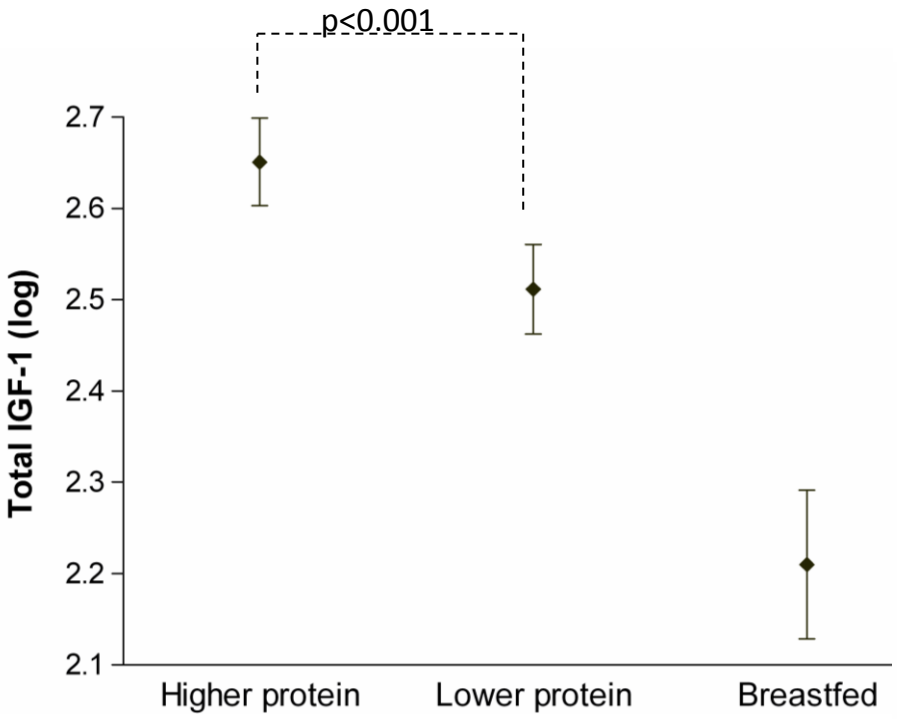


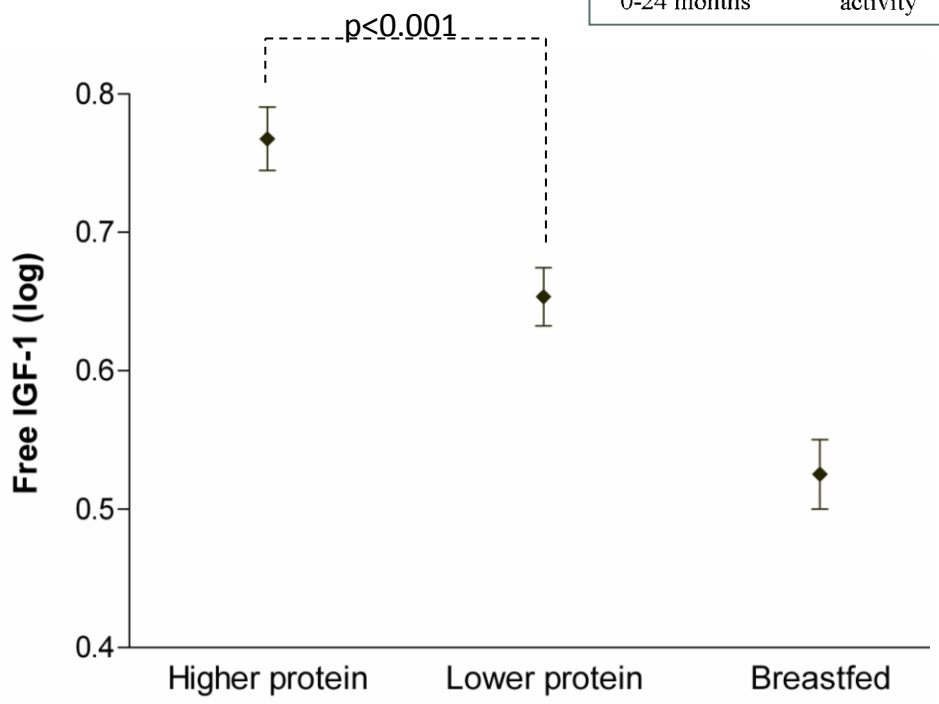
Socha P et als. Am J Clin Nutr 2011;94(suppl):1776S–84S

L'assaig clínic EU CHOP

Efecte de la ingesta proteica en l'eix IGF1



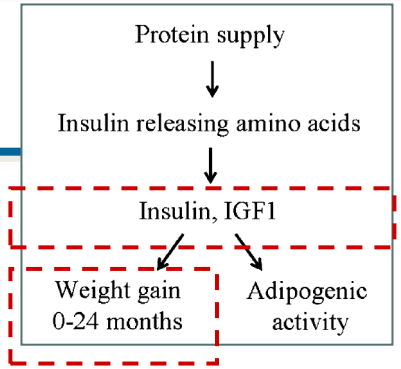




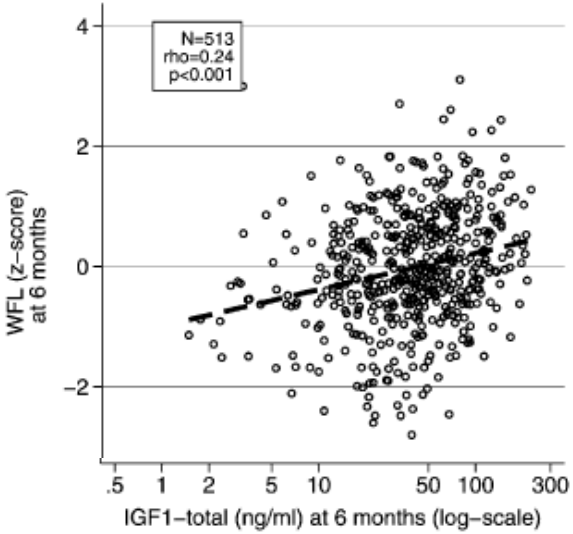
Luque V et al, Pediatric Research 2013

L'assaig clínic EU CHOP

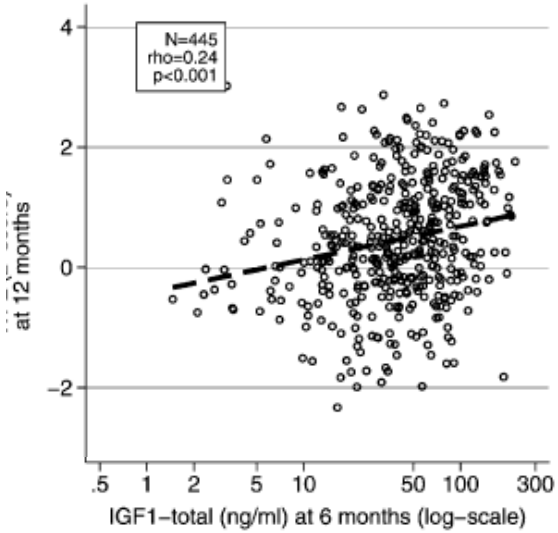
Associació entre l'IGF1 I el pes-per-talla (z-score)



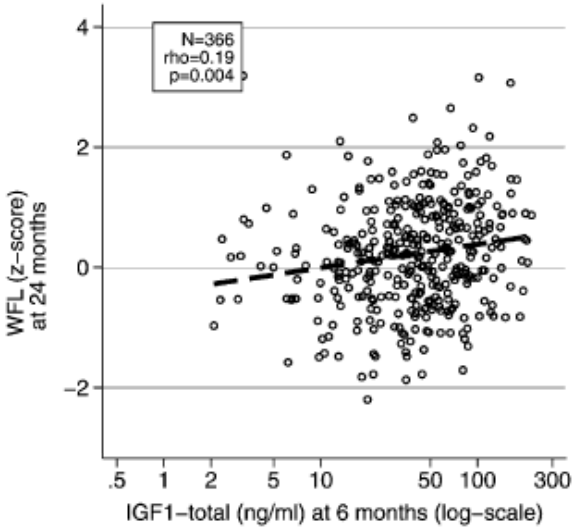
6 mesos



12 mesos



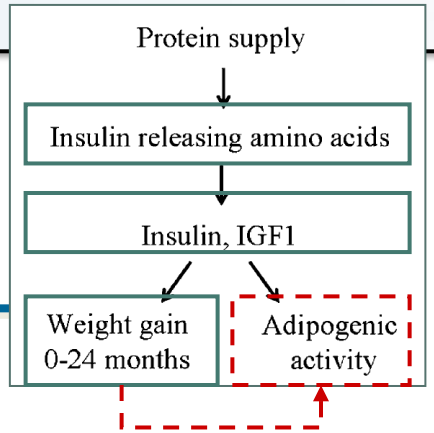
24 mesos



Socha P et als. Am J Clin Nutr 2011;94(suppl):1776S–84S

L'assaig clínic EU CHOP

Associació entre velocitat de guany de pes i composició corporal



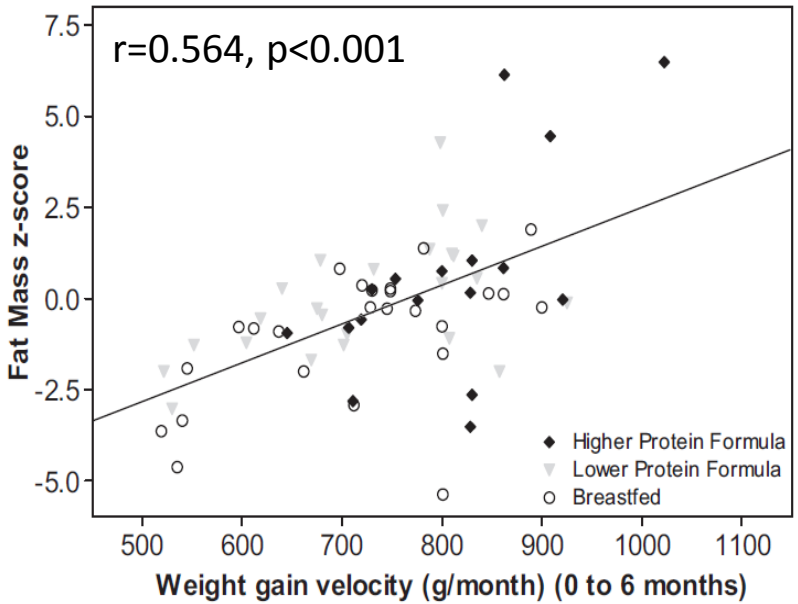
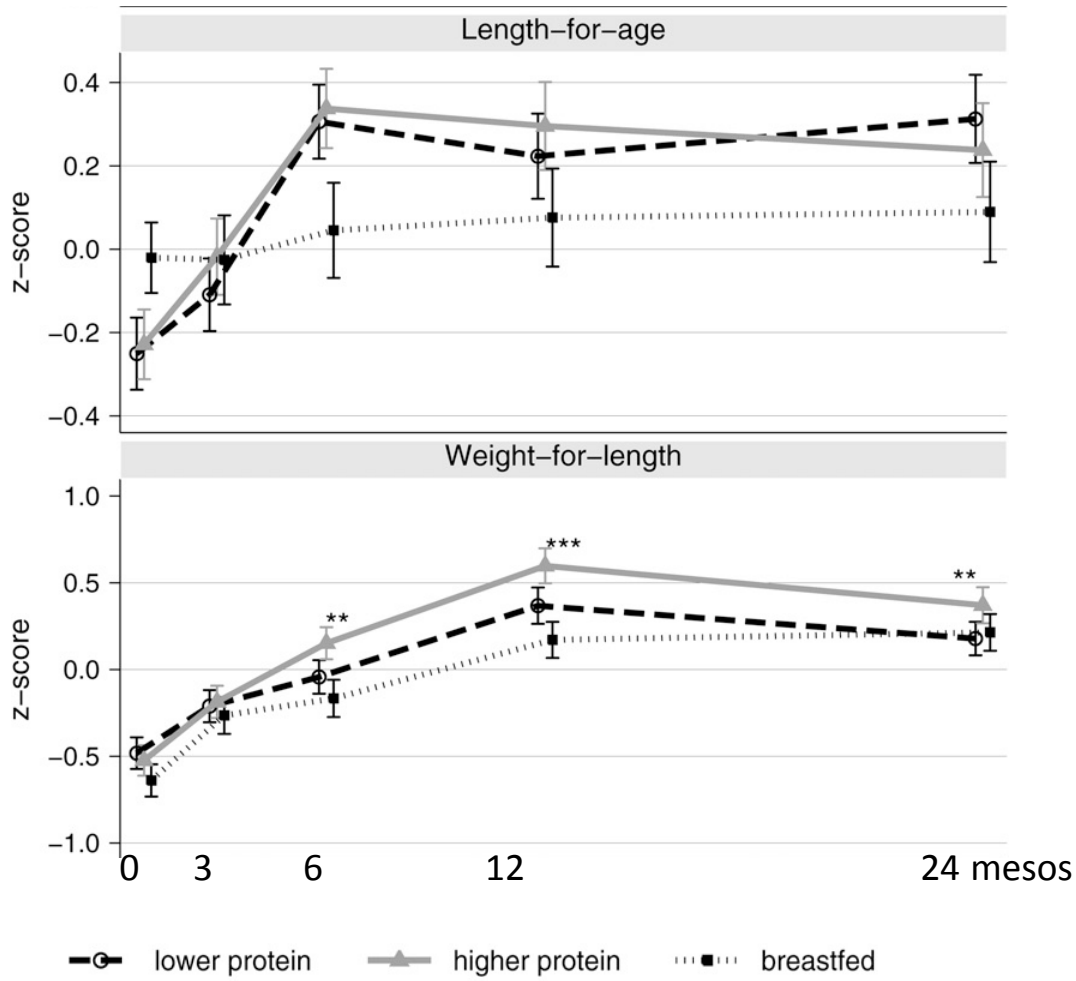


Table 3. Relation between body composition and anthropometric variables at 6, 12 and 24 months (Pearson *r* correlations)

	Fat mass z-score (Pearson r (P-value))	*Fat-free mass z-score (Pearson r (P-value))*
Anthropometry at 6 months		
Weight-for-length *z*-score	0.470 ($P<0.001$)	0.167 (0.180)
BMI *z*-score	0.475 ($P<0.001$)	0.160 (0.199)
Anthropometry at 12 months		
Weight-for-length *z*-score	0.374 ($P=0.002$)	0.168 (0.180)
BMI *z*-score	0.332 ($P=0.007$)	0.140 (0.267)
Anthropometry at 24 months		
Weight-for-length *z*-score	0.259 ($P<0.05$)	0.060 (0.641)
BMI *z*-score	0.247 ($P=0.051$)	0.039 (0.763)

Escribano J et al. International Journal of Obesity 2012; 36: 548 -553

Efecte de la ingesta proteica en el creixement fins als 2 anys

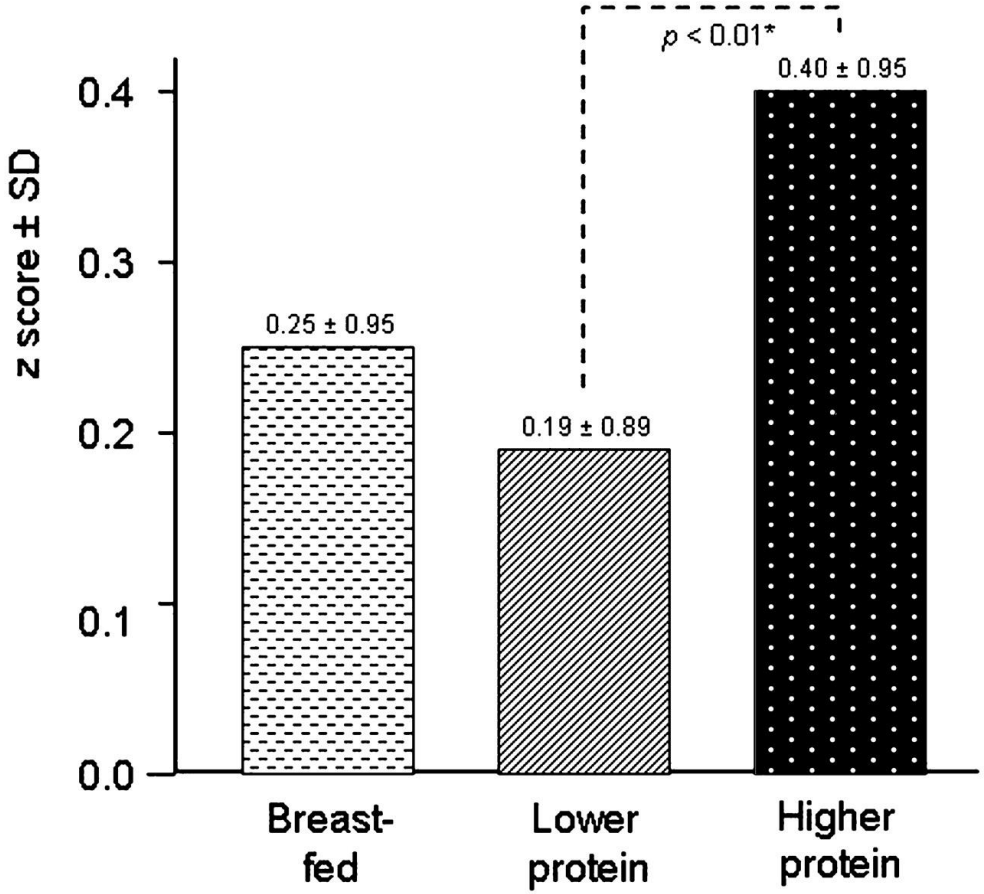


- Sense efectes en la talla
- Per-per talla més alt en nens del grup HP als 6, 12 & 24 mesos
- No diferencies entre LP i LM

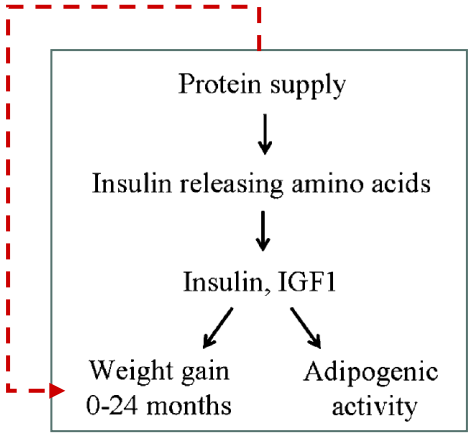
Koletzko B et al. Am J Clin Nutr 2011;94:2036S-2043S

L'assaig clínic EU CHOP

Efecte de la ingesta proteica en el BMI als 2 anys



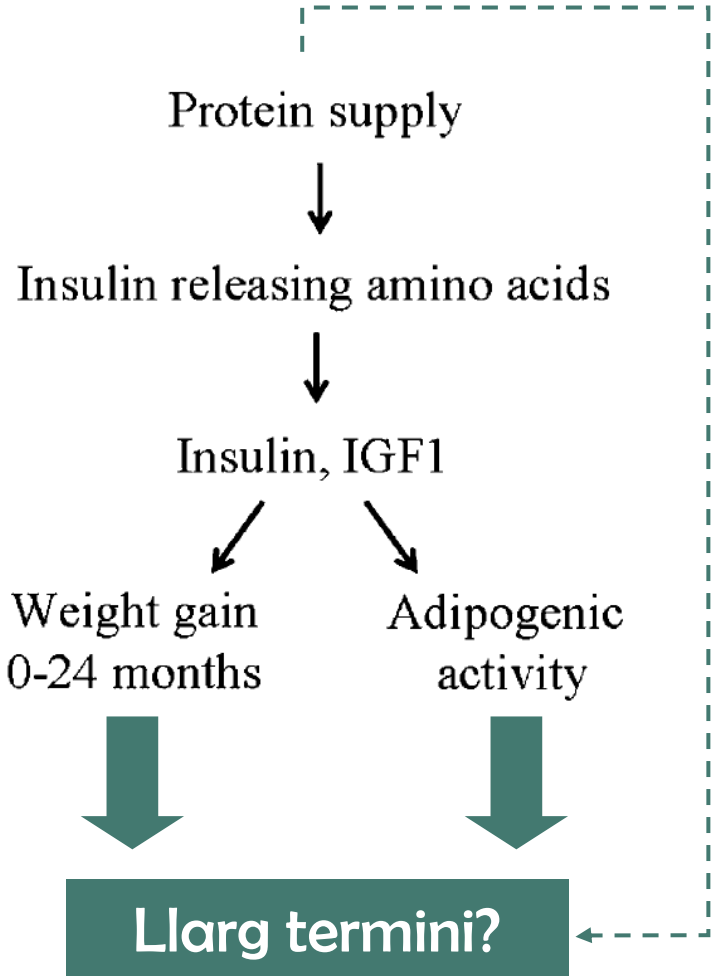
- IMC més alts en el grup HP als 6, 12 & 24 mesos
- No diferències entre LP i LM



Koletzko B et al. Am J Clin Nutr 2011;94:2036S-2043S

L'assaig clínic EU CHOP

Efecte de la ingesta proteica en el risc d'obesitat a llarg termini?



L'assaig clínic EU CHOP

Efecte de la ingesta proteica en el risc d'obesitat a llarg termini?

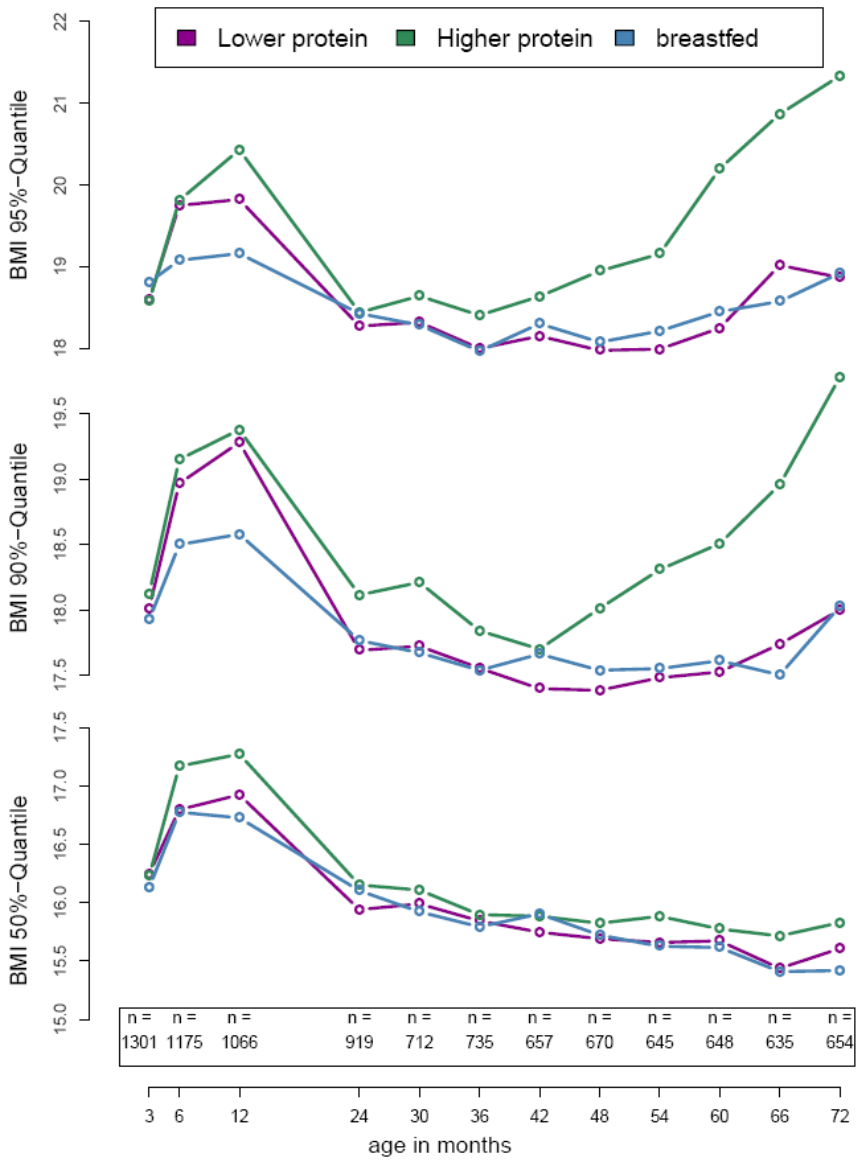
	Higher protein		Lower protein		Estimated differences: higher protein compared with lower protein[1]	
	Baseline	6 y	Baseline	6 y	Estimate (95% CI)	*P* value
Children followed to 6 y						
No. of children	550	221	539	227		
Age at measurement: l	15 (2, 27)	72.2 (71.9, 72.6)	15 (2, 29)	72.2 (72.0, 72.7)		
Weight						
(kg)	3.65 ± 0.73[3]	22.47 ± 4.28	3.70 ± 0.75	21.88 ± 3.46	0.67 (−0.04, 1.39)	0.064
(*z* score)	−0.43 ± 0.76	0.53 ± 1.20	−0.41 ± 0.79	0.38 ± 1.01	0.18 (−0.03, 0.38)	
Height						
(cm)	51.89 ± 3.03	116.86 ± 4.75	51.96 ± 2.92	117.25 ± 4.52	−0.19 (−1.01, 0.63)	0.654
(*z* score)	−0.22 ± 1.00	0.23 ± 0.94	−0.24 ± 1.02	0.30 ± 0.88	−0.03 (−0.20, 0.13)	
BMI						
(kg/m^2)	13.32 ± 1.38	16.36 ± 2.29	13.52 ± 1.50	15.86 ± 1.87	0.51 (0.13, 0.90)	0.009
(*z* score)	−0.50 ± 0.83	0.55 ± 1.27	−0.46 ± 0.86	0.25 ± 1.12	0.30 (0.09, 0.52)	

Obesitat		Efecte de la intervenció	
AP	BP	RRA (IC 95%)	OR (IC 95%)
10%	4,4%	5,6% (0.9-10,4)	2,43 (1,12-5,27)

Reducció del IMC als 6 anys en el grup LP

Weber M et al. Am J Clin Nutr 2014; 99: 1041-1051

L'assaig clínic EU CHOP



Efecte de la ingesta proteica en el risc d'obesitat als 6 anys

Diferències estimades AP vs. BP

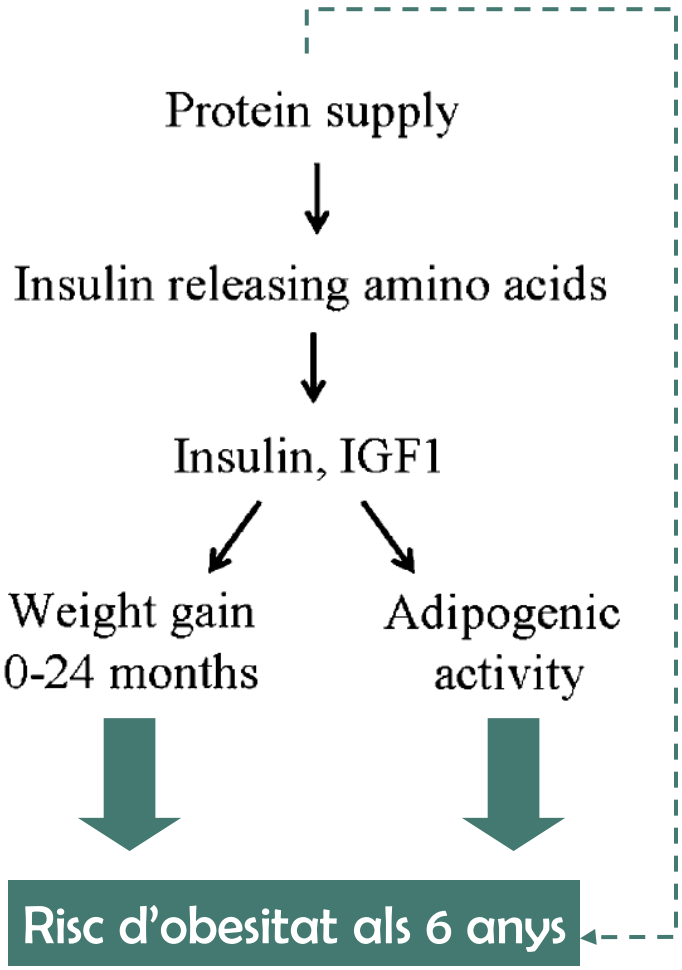
	Estimate (95% CI)
	kg/m^2
Children followed to 6 y of age	
Median	0.25 (−0.06, 0.56)
85th percentile	1.00 (0.40, 1.59)
90th percentile	1.58 (0.26, 2.89)
95th percentile	1.96 (0.65, 3.26)

Efecte exacerbat en els grups de risc.

Weber M et al. Am J Clin Nutr 2014 99: 1041-1051

Conclusions de l'assaig clínic EU CHOP

- La ingesta de proteina de llet augmenta el guany de pes durant el primer any de vida
- Aquest increment de pes està mediat per l'augment de l'alliberament de BCAA i la estimulació de l'eix IGF-1 i mTOR
- Aquest increment de pes està associant a un major index de massa grasa als 6 mesos però no a més massa magra
- Un consum més alt de proteïnes durant el primer any de vida es va associar a un IMC més alt als 2 anys
- Un consum més alt de proteïnes durant el primer any de vida es va associar a un risc més alt d'obesitat als 6anys

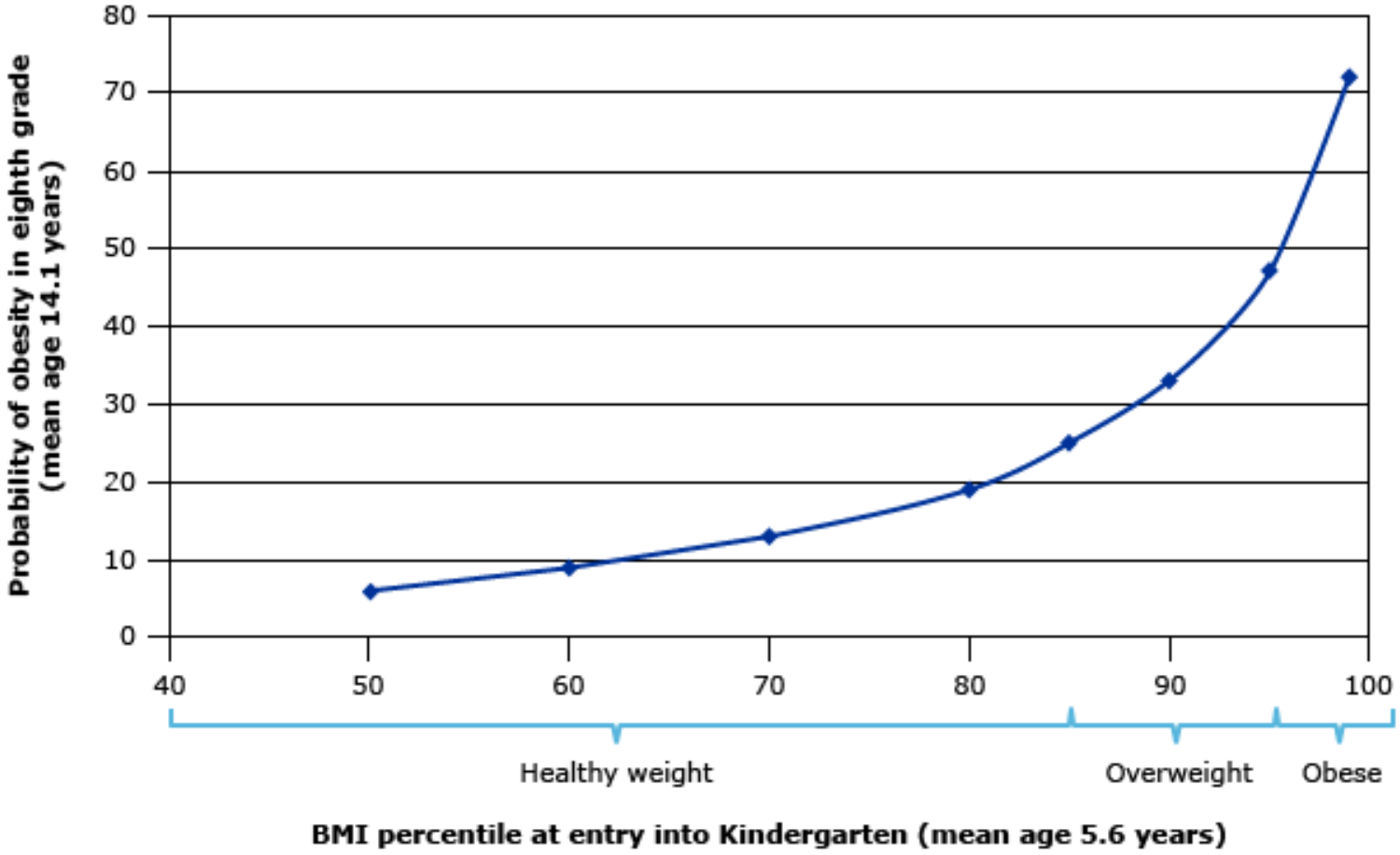


Temes pendents

1. Efecte més enllà: serà significatiu l'efecte de la ingesta proteica sobre el risc d'obesiata més endavant?

2. Finestra crítica: podria una intervenció més tardana tenir efectes similar o fins i tot acumulatius?

Efecte a llarg termini?



Data from Cunningham SA et al. N Engl J Med 2014

Efecte a llarg termini?

Cochrane Library
Cochrane Database of Systematic Reviews

Waters E et al. Cochrane Database Syst Rev 2011: CD001871

Interventions for preventing obesity in children (Review)

Waters E, de Silva-Sanigorski A, Burford BJ, Brown T, Campbell KJ, Gao Y, Armstrong R, Prosser L, Summerbell CD

Metaanalisi de 37 estudis (n= 27946 nens) amb intervencions preventives (dieta, activitat física, etc)

Effecte estimate de reducció a IMC = -0.15 (IC 95% -0.21 a -0.09)

Reducció significativa del IMC als 6 anys en el grup BP

Efecte estimat= - 0.51 (95% CI: 0.13, 0.90; P = 0.009)

Weber M et al. Am J Clin Nutr 2014 99: 1041-1051

Futur de la línea d'investigació: Finestra crítica

Toddler Milk Intervention Study

clinicaltrials.gov (NCT02907502)

Efecte de la ingesta proteica en el segon any de vida en el risc d'obesitat posterior

Maig de 2019: Més 1300 nens reclutats, 840 a Catalunya

- RCT
- 1600 nens d'1 any assignats a una de 2 fórmules de creixement amb major i menor continguts proteics (2er any de vida).
- Seguiment fins als 5 anys.

ics.gencat.cat

natalia.ferre@urv.cat

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Institut Català de la Salut

IISPV
INSTITUT D'INVESTIGACIÓ SANITÀRIA PERE VIRGILI