

Sílvia Catarina Fonseca de Jesus

Ingestão Proteica na Infância e Risco de Obesidade

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016

Sílvia Catarina Fonseca de Jesus

Ingestão Proteica na Infância e Risco de Obesidade

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2016

Sílvia Catarina Fonseca de Jesus

Ingestão Proteica na Infância e Risco de Obesidade

(Sílvia Catarina Fonseca de Jesus)

Trabalho complementar apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de licenciatura em Ciências da Nutrição

Orientador: Professor Doutor Júlio César Rocha

Ingestão Proteica na Infância e Risco de Obesidade

Sílvia Catarina Fonseca de Jesus 1; Júlio César Rocha 2

1. Estudante finalista do 1º ciclo de Ciências da Nutrição da Universidade Fernando Pessoa.
2. Orientador do trabalho complementar. Docente da Universidade Fernando Pessoa.

Autor para correspondência:

Sílvia Catarina Fonseca de Jesus

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde (Ciências da Nutrição)

Rua Carlos da Maia, 296 | 4200-150 Porto

Telf.+351 225097705; E-mail: 21710@ufp.edu.pt

Título resumido: Ingestão Proteica e Obesidade Infantil

Contagem de palavras:

Número de tabelas: 3

Conflitos de interesses: Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

Resumo

Introdução: A obesidade é uma doença crônica não transmissível que afeta milhões de indivíduos em todo o mundo, traduzindo-se numa acumulação excessiva de gordura. Maioritariamente em resultado de um desequilíbrio energético positivo, acarreta frequentemente consequências metabólicas importantes, comprometendo a saúde física e psicológica. O tema assume uma maior importância quando é perceptível o aumento vertiginoso do número de crianças que apresentam excesso de peso e/ou obesidade. O excesso de ingestão proteica (IP) tem sido apontado como um fator promotor da obesidade.

Objetivo: Analisar a relação entre ingestão proteica na infância e risco de obesidade.

Métodos: O método utilizado consistiu na revisão de artigos científicos publicados desde o ano 2000 até ao presente ano na plataforma online Pubmed, com as palavras-chave “protein”, “intake”, “childhood”, “obesity”, “BMI”. A pesquisa incluiu artigos em português e inglês, realizados em humanos e com avaliação do IMC, velocidade de crescimento ou massa gorda. Foram incluídos estudos clínicos e observacionais que avaliavam a ingestão proteica nos primeiros dois anos de vida e a sua relação com risco de obesidade em idade pediátrica. Dos 303 artigos iniciais, foram selecionados 21 que cumpriam os critérios.

Resultados: Dos 21 estudos, 11 analisam a ingestão proteica durante o período de amamentação. Destes, 10 apresentaram uma associação positiva entre a ingestão proteica e a velocidade de crescimento. A massa gorda foi avaliada apenas em 3 dos 11 estudos, sendo que em 2 deles a associação mostrou-se positiva. Dos 21 estudos, 14 avaliam o período de alimentação complementar, sendo que 12 destes associam de forma positiva a ingestão proteica com um maior valor de IMC. A massa gorda foi avaliada em 5 estudos, tendo sido encontrada uma associação positiva com IP em 4.

Conclusão: A excessiva ingestão proteica na infância parece induzir uma maior velocidade de crescimento e apresenta associação com um maior IMC em idade pediátrica. Estes fatores parecem levar a uma maior acumulação de gordura, e, portanto, a um maior risco de obesidade na infância.

Palavras-chave: Ingestão proteica; Obesidade Infantil

Abstract

Background: Obesity is a chronic non-communicable disease that affects millions of individuals worldwide, resulting in excessive fat accumulation. Mostly as a result of a positive energy balance, it has often important metabolic consequences, affecting the physical and psychological health. The issue is of utmost importance when it is noticeable the staggering number of children who are overweight and / or obese. Excessive protein intake (PI) has been implicated as an obesity promoter.

Objective: To analyze the relationship between protein intake in childhood and obesity risk.

Methods: The method used was the scientific articles revision published since 2000 to the current year on the online platform Pubmed with the keywords " protein" , "intake " , " childhood " , " obesity" , " BMI " . The search included articles in Portuguese and English, in human and including BMI evaluation, growth rate or body fat. Both clinical and observational studies were included, evaluating the protein intake in the first two years of life and its relation to obesity risk in children. Out of the 303 original articles 21 were selected.

Results: Out of the 21 studies, 11 analyzed protein intake during breastfeeding. From these, 10 showed a positive association between protein intake and growth rate. Fat mass was only measured in 3 of the 11 studies , and in 2 of them the association was positive. Out of the 21 studies, 14 assessed the complementary feeding period, and in 12 of these, a positive association between protein intake and increased BMI was found. Fat mass was evaluated by 5 studies, and a positive association with PI was found in 4.

Conclusion: Excessive protein intake in childhood appears to induce a higher growth rate and associates with an increased BMI in children. These factors appear to lead to increased fat accumulation, and thus to a greater risk of childhood obesity.

Key-words: Protein ingestion; Childhood obesity

Introdução

A obesidade é uma doença crônica não transmissível que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, traduzindo-se por uma acumulação excessiva de gordura. A etiologia da obesidade está maioritariamente associada a um balanço energético cronicamente positivo com consequências metabólicas mais ou menos severas, comprometendo igualmente a saúde física e psicológica^{1,2}.

O tecido adiposo começa o seu desenvolvimento na vida intrauterina, sobretudo durante o terceiro trimestre de gestação². Após o nascimento, o primeiro ano de vida e a adolescência apresentam-se como outros períodos mais sensíveis nos quais o número de adipócitos aumenta de forma irreversível². Quando estas células atingem o seu tamanho máximo e se a ingestão energética se mantiver superior ao consumo, dá-se novamente uma multiplicação dos adipócitos, sendo que o contrário não se verifica, isto é, quando existe perda de massa gorda, o número de células adiposas não diminui em número mas apenas em tamanho^{1,2}.

O tema da obesidade assume uma importância ainda maior quando é perceptível o aumento vertiginoso do número de crianças que apresentam excesso de peso ou obesidade. Em 2013, 42 milhões de crianças com idades inferiores a 5 anos apresentavam excesso de peso ou obesidade³. Em idade pediátrica, a definição de obesidade é difícil uma vez que consiste numa fase de crescimento em que o valor de índice de massa corporal (IMC) e da proporção de massa gorda variam em função de vários fatores. A trajetória do IMC não é constante, registando um aumento desde o nascimento até ao primeiro ano de vida, diminuindo a partir daí e até à infância (4-6 anos), verificando-se novamente um crescimento na puberdade até à idade de adulto jovem, onde estabiliza². No entanto, este parâmetro mantém uma forte associação com o ganho de peso⁴ e a massa gorda corporal², sendo por isso utilizado como método de diagnóstico nos primeiros anos de vida, sempre interpretado com base em tabelas de referência de populações padrão.

No caso português, as tabelas adotadas para definir obesidade infantil são as da OMS (Organização Mundial de Saúde), específicas para a idade e género, que estabelecem como excesso de peso/ risco de obesidade os percentis iguais ou superiores a 85 e como obesidade os percentis de IMC iguais ou superiores a 97⁵. Outros métodos indiretos são

igualmente utilizados na aferição da massa corporal, como a medição das pregas cutâneas, do perímetro da cinta, ou a realização de densitometria óssea (DXA) e a bioimpedância elétrica (BIA)².

A obesidade infantil é uma condição complexa, multifatorial, influenciando a saúde e conduzindo a um maior risco de obesidade na idade adulta. Encontra-se frequentemente associada a diversas comorbidades tais como patologia respiratória, hipertensão, doença cardiovascular e resistência à insulina^{4,6}. Na sua etiologia estão envolvidos fatores genéticos e ambientais, nomeadamente o sexo, a idade, a etnia, o estrato socioeconómico, e a exposição intrauterina (diabetes gestacional, adiposidade materna, entre outros). No entanto, a ingestão alimentar e os fatores hormonais são fortes condicionantes de todo o processo, e a sua influência é precoce, uma vez que o ganho ponderal entre o nascimento e os primeiros quatro meses de vida é considerado um fator determinante². Há ainda componentes importantes ao nível endócrino, tais como baixas concentrações de leptina no nascimento, sendo igualmente apontadas como fatores responsáveis por um crescimento mais rápido, uma vez que tendem a inibir a sensação de saciedade, aumentando a ingestão energética².

Um dos fatores mais passíveis de intervenção é a alimentação. Esta deve ser uma fonte segura e equilibrada de todos os macro e micronutrientes, em que a proteína assume um papel de relevo uma vez que a infância é um momento de crescimento rápido, onde as células e tecidos do corpo humano se desenvolvem a uma maior velocidade do que na idade adulta, havendo por isso uma maior necessidade deste nutriente. No entanto, a ingestão excessiva de proteína tem sido associada a um maior risco de obesidade a longo prazo^{7,8}.

Em 2007, a OMS em conjunto com a Organização de Alimentação e Agricultura das Nações Unidas (FAO), publicaram um relatório em que se estabeleceram as necessidades e os limites seguros de ingestão proteica (IP) durante a infância⁹. Aos 12 meses, estima-se como nível seguro de ingestão 1,14 g/kg/dia. Esta ingestão corresponderá a cerca de 5% do valor energético total diário, valor inferior ao verificado nas fórmulas infantis, nas quais o contributo proteico chega a ser de 7% do total energético⁷. Desta forma, a FAO estabeleceu limites de teor proteico para as fórmulas infantis, variando entre a 1,8 e 3,0 g/100 Kcal¹⁰. No entanto, há que considerar que as

fórmulas têm um valor proteico constante, enquanto as necessidades individuais variam ao longo do tempo, tal como acontece com a composição do leite humano.

Os dois primeiros anos de vida, que compreendem a amamentação (aleitamento materno/artificial) e o período de transição para alimentação complementar, são considerados uma janela temporal decisiva para a promoção de um crescimento equilibrado, de um bom estado de saúde e do desenvolvimento comportamental¹¹. Durante o mesmo período, a ingestão alimentar sofre alterações profundas capazes de afetar o normal desenvolvimento fisiológico e metabólico das crianças^{11,12}, acarretando assim um risco para o desenvolvimento da obesidade. No período após o nascimento, é reconhecido o papel preventivo e protetor que o aleitamento materno apresenta a vários níveis, incluindo o desenvolvimento de obesidade^{12,13,14}.

Os bebés amamentados são capazes de regular o próprio consumo, controlando a quantidade e a frequência de ingestão de leite. Esta autorregulação, derivada da ingestão de leite materno, tem aparentemente uma programação metabólica e genética inerente. O leite materno apresenta na sua composição fatores bioativos que inibem a diferenciação dos adipócitos². Além disso, possui igualmente maiores concentrações de leptina, uma hormona inibitória do apetite, resultando numa melhor regulação do mesmo pelos centros do hipotálamo e, conseqüentemente, da saciedade². Adicionalmente, o menor conteúdo proteico do leite materno comparativamente ao dos leites/fórmulas infantis contribui para uma menor secreção de insulina e do fator de crescimento da insulina (IGF-I), levando, portanto, à diminuição das conseqüências metabólicas que daí advêm, como o desenvolvimento e proliferação precoces dos adipócitos, a maior acumulação de gordura, um ganho de peso mais rápido^{8,15,16} e, conseqüentemente, o maior risco de desenvolver obesidade^{2,12,17,18}.

O período de alimentação complementar, onde são introduzidos alimentos sólidos ou líquidos em adição ao leite materno ou leite/fórmula adaptada¹⁴, caracteriza-se por uma mudança profunda do ambiente alimentar das crianças. Coincide com um período onde as crianças experienciam uma grande velocidade de crescimento, sendo que esta transição traduz-se num aumento significativo da ingestão proteica uma vez que o leite materno e os leites/fórmulas adaptadas contêm cerca de 5% e 7-9% de energia proteica, respetivamente, em comparação com os 20% do leite de vaca e dos 30-60% da carne, variando de acordo com o teor de gordura da mesma⁷. No entanto, o consumo de leite

de vaca durante este período é normalmente superior ao consumo de carne, pelo que o impacto da proteína proveniente desta fonte será maior⁷. Além disso, os escassos estudos existentes que analisam especificamente o impacto das diferentes fontes identificam propriedades estimuladoras do crescimento na proteína do leite de vaca, contrariamente à oriunda da carne⁷.

Neste âmbito, o presente artigo pretende analisar em que medida uma alta ingestão proteica na infância afeta o risco de obesidade, de forma a identificar possíveis alvos de intervenção precoce desta doença.

Métodos

O método utilizado consistiu na revisão de artigos científicos publicados desde o ano 2000 até ao presente ano na plataforma online Pubmed, com as palavras-chave “protein”, “intake”, “childhood”, “obesity”, “BMI”. A pesquisa incluiu artigos em português e inglês, referentes a humanos e com avaliação do IMC, velocidade de crescimento ou massa gorda. Foram incluídos estudos clínicos e observacionais que incluíam a avaliação da ingestão proteica nos primeiros dois anos e a sua relação com risco de obesidade em idade pediátrica. Todos os resumos foram analisados de forma a averiguar o cumprimento dos critérios de inclusão. Os que não cumpriram, foram rejeitados. A pesquisa inicial revelou um número total de 303 publicações, das quais 282 foram excluídas por serem anteriores ao ano 2000, não avaliarem ingestão proteica, não avaliarem nas idades pretendidas ou por representarem estudos transversais. O número final de estudos selecionados para este trabalho foi de 21 artigos, os quais se dividem segundo as seguintes categorias: 18 estudos observacionais e 3 ensaios clínicos (Tabela 1). Dos estudos incluídos, foram analisadas informações relativas às populações em estudo, ao controlo ou não de confundidores, às limitações, aos métodos utilizados, assim como aos principais resultados obtidos.

Resultados

Os artigos selecionados possuem amostras compreendidas entre 66 e 2868 crianças aparentemente saudáveis. Tendo em conta que o objetivo da revisão foi a avaliar a ingestão proteica nos dois primeiros anos de vida e o risco de obesidade em idade

Ingestão Proteica na Infância e Risco de Obesidade

pediátrica, os artigos abrangem períodos da infância bastante díspares (Tabela 2). A idade mínima de avaliação foi 2 meses e a idade máxima foi 10 anos. Quando os artigos consistiram em subamostras do mesmo estudo, não foi possível clarificar se as crianças avaliadas foram as mesmas ou não.

Tabela 1- Tipo de estudos incluídos com as respectivas amostras analisadas

Nome do(s) autor(es) e ano de publicação	Crianças analisadas	Categoria
Koletzko et al. 2009 ⁽¹⁹⁾	1138 + 619 em aleitamento materno	Estudo europeu multicêntrico; Ensaio Clínico
Weber et al. 2014 ⁽²¹⁾	1678	Estudo europeu multicêntrico; Ensaio Clínico
Escribano et al. 2012 ⁽²⁰⁾	66	Estudo europeu multicêntrico; Ensaio Clínico
Ong et al. 2002 ⁽²²⁾	1335	Observacional
Imai et al. 2014 ⁽³¹⁾	250	Observacional
Oddy et al. 2014 ⁽²³⁾	2868	Observacional
Gunnarsdottir et al. 2010 ⁽²⁴⁾	185 (85 Dinamarca; 100 Islândia)	Observacional
Morgan et al. 2004 ⁽²⁷⁾	144	Observacional
Weijjs et al. 2011 ⁽³⁹⁾	226	Observacional
Günther et al. 2007 ⁽³⁴⁾ DONALD	203	Observacional
Ohlund et al. 2010 ⁽³⁰⁾	127	Observacional
Scaglioni et al. 2000 ⁽³⁶⁾	147	Observacional
Günther et al. 2006 ⁽³⁸⁾ DONALD	313	Observacional
Hopkins et al. 2015 ⁽²⁶⁾	1112	Observacional

Ingestão Proteica na Infância e Risco de Obesidade

Günther et al. 2007 ⁽³⁵⁾ DONALD	203	Observacional
Karaolis- Danckert et al. 2007 ⁽³²⁾	249	Observacional
Butte et al. (2000) ⁽³³⁾	76	Observacional
Skinner et al. 2004 ⁽³⁷⁾	70	Observacional
Pimpin et al. 2015 ⁽²⁵⁾	2154	Observacional
Hoppe et al. 2004 ⁽²⁹⁾	142	Observacional
Gunnarsdottir, I; Thorsdottir, I; 2003 ⁽²⁸⁾	90	Observacional

Ensaio Clínicos

Nos três ensaios clínicos analisados, inseridos no *Childhood Obesity Project (CHOP)*, todos compararam dois grupos de crianças às quais foram administrados dois tipos de fórmulas, um com baixo (FB) e outro com alto (FA) teor proteico, sendo que no último, os conteúdos proteicos eram superiores às recomendações da FAO/OMS¹⁰. Em dois deles^{19,20}, a avaliação foi realizada desde os três até aos 24 meses de idade, sendo que o terceiro se refere ao seguimento dessa avaliação até aos seis anos de idade²¹. Todos eles associam a alta ingestão proteica com um ganho de peso mais rápido e com o aumento do z-score do IMC. No entanto, apenas o estudo de Escribano et al²⁰ avaliou a massa gorda (MG) através da diluição de isótopos aos seis meses, encontrando associação positiva entre alta ingestão proteica e o aumento de adiposidade. Este método é apenas aplicável em investigação e não na prática clínica, não tendo por isso sido referido anteriormente.

Estudos Observacionais Prospetivos

Três estudos não aferiram a ingestão proteica (Tabela 3). No entanto, nos estudos referentes ao período de amamentação^{22,23}, os autores fizeram uma distinção entre os grupos de amamentados e alimentados com fórmula, tendo relacionado os resultados

com as diferenças de conteúdo proteico entre os dois. No terceiro estudo²⁴, a justificativa apresentada para as associações entre o crescimento rápido e o IMC relaciona-se com a maior IP relativa à introdução do leite de vaca.

A IP é apresentada de diferentes formas nos vários estudos, estando disponível em percentagem de energia, gramas por dia ou g/kg/dia. As recomendações da OMS/FAO/UNU encontram-se em g/kg/dia, e quando comparadas as ingestões dos estudos que as contêm nesta unidade e aquelas cujos dados permitem o seu cálculo aproximado, constatou-se que estas se encontram superiores às recomendações, não tendo sido possível fazê-lo em seis artigos²²⁻²⁷.

Dos dezoito estudos observacionais analisados, onze encontraram associação positiva entre a ingestão proteica e o ganho de peso^{22,23,25-33}, sendo que os restantes não avaliaram essa variável^{24,34-39}. Relativamente ao IMC, treze estudos^{23-26,28,30,32,34-39} associaram positivamente a alta ingestão proteica e esta variável, sendo que um deles não encontrou associação²⁹ e os restantes quatro^{22,27,31,33} não avaliaram essa componente, tendo sido assim a variável analisada mais vezes. A massa gorda foi avaliada em seis estudos^{29,30,32-35} sendo que apenas dois avaliaram através de DXA^{29,33} e um de TOBEC (*total body electrical conductivity*)³³. Os restantes estudos avaliaram a massa gorda através da medição de pregas cutâneas, não permitindo assim comparar linearmente os resultados entre os diversos estudos. Dos seis estudos, quatro encontraram associação positiva entre ingestão proteica alta e esta variável^{30,32,34,35}, um²⁹ não encontrou associação e outro³³ encontrou uma relação inversa entre amamentação (com menor conteúdo proteico) e massa gorda. Tendo em conta que os estudos abrangem idades bastante díspares, são objeto de estudo tanto o período de amamentação como a introdução da alimentação complementar.

Discussão de resultados

Após a análise dos estudos, a IP excessiva na infância parece influenciar a velocidade de crescimento e composição corporal das crianças, aumentando assim o risco de apresentarem excesso de peso e/ou obesidade em idade pediátrica. O seu efeito é evidente relativamente ao IMC e ganho de peso rápido e, em menor dimensão, ao ganho de massa gorda.

Dos vinte e um estudos, onze analisam o período de amamentação^{19-23,26,28,31-33,36}, dez dos quais demonstram o seu efeito de abrandamento relativamente à velocidade de ganho de peso^{19-23,26,28,31-33}, não existindo avaliação desse parâmetro no restante³⁶. Todos eles apontam as diferenças de conteúdo proteico do leite materno em relação às fórmulas infantis como possível explicação para tal efeito.

Relativamente ao IMC, seis dos onze estudos associam uma maior ingestão proteica das fórmulas infantis com um maior IMC (z-score) mais tarde^{19-21,23,28,36}, sendo que os restantes cinco estudos não avaliam essa variável neste período^{22,26,31-33}. No estudo de Koletzko *et al* (2009)¹⁹, os z-scores de peso, peso/comprimento e IMC foram maiores no grupo com fórmula com mais proteína durante os dois primeiros anos de vida, atingindo o seu máximo aos 12 meses. Em oposição, as crianças alimentadas com fórmulas de menor teor proteico apresentaram um padrão de crescimento semelhante ao grupo observacional de crianças amamentadas com leite materno. Este efeito foi longitudinal, como se comprova no estudo de Weber *et al* (2014)²¹, onde tanto o z-score de IMC como a prevalência e risco de obesidade aos 6 anos foram maiores no grupo alimentado com fórmulas com maior teor proteico.

No entanto, apenas três dos onze estudos avaliaram a relação com a MG neste período^{20,32,33}, tendo sido encontrada associação protetora do leite materno em dois deles^{20,32}. No terceiro estudo, as crianças amamentadas tinham maior percentagem de massa gorda aos 3 e 6 meses (e aos 9 meses nos rapazes) e menor de massa livre de gordura (MLG) aos 3, 6 e 9 meses³³. Uma possível explicação poderá ser a janela temporal referenciada, uma vez que existem grandes discrepâncias na ingestão de nutrientes entre os dois grupos de crianças. Por outro lado, o leite materno tem maior conteúdo de grelina comparativamente às fórmulas, o que conduzirá eventualmente a uma maior ingestão e possivelmente, a um maior crescimento nos primeiros três a quatro meses. No entanto, esta situação reverte a partir da introdução da alimentação complementar onde a ingestão é menor devido a maiores concentrações de leptina⁴⁰. No estudo de Escribano *et al* (2012)²⁰, a maior velocidade de ganho de peso das crianças com fórmula nos primeiros seis meses esteve fortemente associada a um maior z-score de massa gorda nos dois primeiros anos de vida, concordando com o estudo de Karaolis-Danckert *et al* (2007)³² onde, dentro das crianças com crescimento rápido, a

amamentação superior a quatro meses esteve associada a um crescimento mais lento e, por sua vez, a uma menor percentagem de massa gorda aos dois anos.

Assim, é possível perceber que a amamentação (preferencialmente durante seis meses)¹⁴, através de um abrandamento da velocidade de crescimento^{41,42}, e devido ao menor conteúdo proteico, tem efeitos protetores contra o risco de excesso de peso/obesidade nas crianças. De facto, a velocidade de ganho de peso nos primeiros anos de vida tem sido associada a uma distribuição prejudicial de gordura, assim como a um aumento do risco de excesso de peso na infância⁴³. No entanto, a sua relação com a composição corporal carece de mais investigação. Além disso, as crianças amamentadas apresentam uma melhor regulação do apetite, assim como da frequência e do tamanho das refeições^{22,23,26,32,33}, o que poderá conduzir igualmente a um padrão de crescimento diferente, como se confirma na revisão de Michaelsen (2014)⁷.

Dos vinte e um estudos referidos, catorze analisam a ingestão proteica durante o período de alimentação complementar^{24-30,32,34-39}. Apenas cinco destes avaliaram a velocidade de crescimento^{25-27,29,30}, todos eles de forma positiva. Tanto o estudo de Hopkins *et al* (2015)²⁶ como o de Hoppe *et al* (2004)²⁹ demonstraram que uma maior ingestão proteica aos 8 e 9 meses (respetivamente) estava relacionada com maior peso e estatura aos 10 anos.

Dos catorze estudos, doze mostraram uma relação positiva entre alta ingestão proteica com um z-score de IMC mais elevado a longo prazo^{24-26,28,30,32,34-39}. Hoppe *et al* (2004)²⁹, não encontraram associação entre alta ingestão proteica aos 9 meses com um IMC mais elevado aos 10 anos, porém, a prevalência de excesso de peso nesta amostra foi bastante reduzida (apenas 7,5% das raparigas e 7,8% dos rapazes tinham excesso de peso, não se detetando obesidade). Quando Gunnarsdottir *et al* (2010)²⁴ avaliaram duas populações (Dinamarquesa e Islandesa), verificaram que a associação entre o ganho de peso rápido entre os 2-6 meses esteve fortemente relacionado com o z-score de IMC aos 6 anos na população islandesa (onde o leite de vaca foi introduzido mais cedo), tendo encontrado uma associação mais fraca na população dinamarquesa (onde a introdução do mesmo foi mais tardia). Destes doze estudos, nove relacionaram positivamente a alta ingestão proteica nos dois primeiros anos de vida com um maior z-score de IMC entre os quatro e os oito anos, mostrando assim um denominador comum relativamente ao período crítico de ingestão proteica. Skinner *et al* (2004)³⁷ basearam a avaliação a partir

dos dois anos, tendo no entanto encontrado relação significativa entre a ingestão proteica entre os dois e os oito anos com o IMC nessa idade.

A massa gorda foi avaliada em cinco^{29,30,32,34,35} dos catorze estudos. Hoppe *et al*²⁹ não encontraram relação entre a ingestão proteica aos nove meses e a percentagem de massa gorda aos dez anos, sendo que na base deste resultado poderá estar a explicação encontrada para o IMC. Os dois estudos de Günther *et al* (2007)^{34,35} demonstraram uma relação positiva entre alta ingestão proteica e massa gorda aos sete anos. No primeiro estudo³⁴ a relação aparentou ser significativa apenas quando a IP se mantinha elevada no segundo ano de vida. No entanto, no segundo estudo³⁵, a IP aos 12 meses esteve independentemente associada com a massa gorda e 93,6% da amostra foi comum ao primeiro. Independentemente disso, Karaolis *et al* (2007)³² demonstraram que a influência da ingestão proteica, tanto aos 12 como entre os 18 e 24 meses, deixava de ser significativa a partir dos dois anos de idade. De facto, uma alta ingestão proteica nos primeiros anos de vida tem sido frequentemente associada a um maior risco de obesidade⁴⁴ e, em menor escala, a uma maior adiposidade. No entanto, seriam úteis mais estudos com avaliação de composição corporal para uma melhor compreensão deste parâmetro, uma vez que a composição corporal representa um fator importante no estabelecimento da relação entre a antropometria e o risco de doença.

Relativamente às diferentes fontes proteicas, a proteína animal³⁹ e, particularmente, do leite de vaca, parece ser a principal responsável pelas associações encontradas. O estudo de Gunnarsdottir *et al*²⁴ é um bom exemplo disso, uma vez que na população onde o leite de vaca foi introduzido mais cedo, as associações entre ganho de peso e IMC foram mais fortes, estando em linha com os resultados de mais três estudos^{26,28,35}. Apenas um estudo²⁷ associou positivamente o consumo de carne com a velocidade de ganho de peso. Em contraste, no estudo de Günther *et al*³⁵, apenas a ingestão proteica dos laticínios esteve associada com o IMC e massa gorda, não tendo sido encontradas associações em relação à proteína vegetal e da carne. Os restantes estudos^{25,29,30,32,34,36-38} apenas avaliaram a ingestão proteica geral, sendo assim uma limitação na comparação das fontes proteicas.

Tang *et al* (2014)⁴⁵ demonstraram que a maior ingestão de proteína da carne por crianças previamente amamentadas esteve associada a um maior ganho de peso mas não a uma maior massa gorda, sugerindo que os riscos de uma alta ingestão proteica

poderão diferir entre amamentados e alimentados com fórmula e mediante a fonte proteica. Além disso, tendo em conta o maior contributo do leite de vaca como fonte de proteína no processo de transição para a alimentação complementar, a ingestão de carne parece assim ter menor impacto na ingestão proteica total⁷.

Apenas três^{27,33,37} dos vinte e um estudos não mencionam a estimulação hormonal que a alta ingestão proteica aparenta ter nas crianças. A hipótese de que uma alta ingestão proteica nos primeiros anos de vida tem um efeito de programação metabólica nas crianças merece especial atenção, sendo confirmada por vários estudos^{8,17,18,46}. A elevada ingestão proteica, preferencialmente de origem animal nos primeiros anos de vida, parece estimular a secreção de insulina e de IGF-I, conduzindo à multiplicação e diferenciação dos pré-adipócitos e assim, a uma estimulação do crescimento e a um maior ganho de tecido adiposo. No estudo de Hoppe *et al*²⁹, uma elevada ingestão proteica aos nove meses esteve positivamente associada com as concentrações de IGF-I. Num outro estudo da mesma autora⁴⁷, a ingestão de proteína animal (e particularmente de leite de vaca) esteve também associada de forma significativa às concentrações de IGF-I, não acontecendo o mesmo para a proteína vegetal e da carne. Assim, a ingestão de proteína animal excessiva nos primeiros anos de vida, e em particular do leite de vaca, poderá estimular uma resposta hormonal que induz o anabolismo, explicando assim as diferenças encontradas entre as diferentes fontes proteicas.

As diferenças encontradas relativas ao efeito anabólico da proteína animal e vegetal parecem dever-se ao diferente tipo de aminoácidos que as compõem. A proteína animal, fonte rica em proteínas de alto valor biológico, apresenta um alto conteúdo de aminoácidos de cadeia ramificada (valina, leucina e isoleucina) em contraste com a proteína vegetal, de baixo valor biológico⁴⁸. Estes aminoácidos têm um efeito insulínico, isto é, induzem a secreção de insulina por parte do pâncreas, explicando assim os diferentes efeitos apresentados anteriormente⁴⁸.

De realçar que, segundo os dados publicados no relatório COSI-Portugal (*Childhood Obesity Surveillance Initiative*) de 2013⁴⁹, a prevalência de crianças com baixo peso aumentou, contrariamente à prevalência de excesso de peso onde se verificou uma diminuição. Estes resultados, que apresentam um sentido oposto em relação à tendência mundial de aumento de excesso de peso/obesidade infantil, podem ser explicados por dois motivos. Primeiro, a difícil situação social e económica de Portugal, onde os

Ingestão Proteica na Infância e Risco de Obesidade

problemas existentes conduziram a situações familiares insustentáveis, podendo por isso repercutir-se na alimentação, especialmente dos mais novos. O segundo motivo poderá prender-se com o sucesso dos programas de combate à obesidade implementados, de que é exemplo o programa PASSE (Programa de Alimentação Saudável em Saúde Escolar). Assim, é importante uma análise frequente e progressiva dos dados internacionais mas também nacionais para que as situações de risco possam ser identificadas e combatidas.

Tabela 2- Artigos revistos com as respetivas ingestões proteicas e principais resultados.

Autor, referência, ano e tipo de estudo	Valor proteico*	Idades analisadas/idade final de estudo	Principal resultado
Koletzko, B <i>et al.</i> , ⁽¹⁹⁾ 2009, (CHOP)	FB: 1,77g/100kcal e 2,2g/100kcal FA:2,9g/100kcal e 4,4g/100kcal.	3,6,12 e 24 meses/ 24 meses	Crianças com FA com > z-scores de peso, peso/comprimento, comprimento e IMC vs FB.
Weber <i>et al.</i> ⁽²¹⁾ 2014, (CHOP)	FB: 1,77g/100kcal e 2,2g/100kcal FA:2,9g/100kcal e 4,4g/100kcal.	3,6,12 e 24 meses/6 anos	Crianças com FA com > IMC vs FB. Risco de obesidade > no grupo FA vs FB.
Escribano <i>et al.</i> ⁽²⁰⁾ 2012, (CHOP)	FB: 1,77g/100kcal e 2,2g/100kcal FA:2,9g/100kcal e 4,4g/100kcal.	3,6,12 e 24 meses/6 anos	Crianças com FA com > velocidade de ganho de peso vs FB (relacionada com o z-score de MG).
Günther <i>et al.</i> ⁽³⁴⁾ 2007, DONALD	-12 Meses Ingestão entre 2,4 g/kg/dia e 3,0 g/kg/dia; -18-24 Meses Ingestões entre 2,6 e 2,7 g/kg/dia	6,12,18 e 24 meses/7anos	A IP alta associada a uma > média de IMC, %MG e > risco de obesidade.
Öhlund <i>et al.</i> ⁽³⁰⁾ 2010	-12 Meses Ingestões entre 3,96-3,97 g/kg/dia -17-18 Meses Ingestões entre 2,9-3,0 g/kg/dia	6-18 meses /4 anos	Alta IP associada com > IMC e %MG.

Ingestão Proteica na Infância e Risco de Obesidade

Scaglioni et al. ⁽³⁶⁾ 2000	<Centil 90: 20% energia (~4,3g/kg/dia) > Centil 90: 22% energia (~4,3g/kg/dia)	12 meses e 4 anos/5 anos	Crianças com < IP tinham < prevalência de excesso de peso;
Günther et al. ⁽³⁸⁾ 2006, DONALD	-12 meses Ingestões entre 2,8-3,0 g/kg/dia -18 meses Ingestões de 2,6 g/kg/dia	12-24 meses /período recuperação adiposidade (RA) (~4-6 anos)	Raparigas com > IP com > DP de IMC no período RA.
Weijjs et al. ⁽³⁹⁾ 2011	-4-13 meses: Com excesso de peso: 3,2 g/kg/dia; Sem excesso de peso 3,0 g/kg/dia	4-13 meses / 8 anos	Probabilidade de excesso de peso > nas crianças com > IP animal.
Hopkins et al. ⁽²⁶⁾ 2015	-18 Meses AM: 39,3 g/dia; LF baixo: 40,4g/dia; LF alto: 44,1g/dia; LV baixo: 40,0g/dia; LV alto: 42,3 g/dia.	8, 18, 43 e 61 meses; 7 e 10 anos/10 anos	Grupos LF alto e LV alto com > ganho de peso vs LM. LV alto (vs em AM) com > DP de IMC.
Günther et al. ⁽³⁵⁾ 2007, DONALD	-12 Meses 2,7 g/kg/dia. -5-6 Anos 2,0 g/kg/dia	6,12,18 e 24 meses; 3-4 anos e 5-6 anos/7 anos	>IP total e animal (principalmente laticínios) com > DP IMC e %MG aos 7 anos.
Karaolis-Danckert et al. ⁽³²⁾ 2007, DONALD	- 12 Meses Com ganho de peso normal: 26 g/dia (~2,6g/kg/dia). Com ganho de peso rápido:27,4 g/dia (~2,7g/kg/dia).	Aos 12 e dos 18-24 meses/5 anos	GPR: em AM ≥4 meses com< %MG e velocidade de crescimento vs em AM <4 meses. Alta IP com > %MG e > DP de IMC.
Butte et al. ⁽³³⁾ 2000	-12 Meses AM: entre 26,7-29 g/dia (~2,9-2,7 /kg/dia). F: entre 27,8-29 g/dia (2,8-2,9 g/kg/dia).	Aos 3,6 e 12-24 meses	Ganho de peso > no grupo F vs grupo em AM. MLG < e %MG > nas crianças em AM vs com F.

Ingestão Proteica na Infância e Risco de Obesidade

Skinner et al. ⁽³⁷⁾ 2004	IP aos 2 anos: 49g/dia (~3,8g/kg/dia).	Dos 2-8 anos	Alta IP com > IMC.
Hoppe et al. ⁽²⁹⁾ 2004	-9 Meses Ingestões entre 2,7-2,8 g/kg/dia.	9 meses/10 anos	IP associada a > peso, estatura e IGF-I mas não %MG e IMC.
Gunnarsdottir,I;Thorsdottir, I. ⁽²⁸⁾ 2003	-9 Meses Ingestões entre 3,3-3,7 g/kg/dia	Dos 0-12 meses/6 anos	Crianças em AM com <ganho peso e <IMC vs F. Rapazes com alta IP com> IMC.
Imai et al. ⁽³¹⁾ 2014	-9 Meses AM exclusivos: 3,0 g/kg/dia. F exclusivos: 3,7 g/kg/dia. AM + sólidos: 3,2 g/kg/dia. F + sólidos: 3,6 g/kg/dia.	Dos 5 meses aos 6 anos	Crianças com F com > ganho de peso vs em AM exclusivo.
Morgan et al. ⁽²⁷⁾ 2004	-12 Meses Tercil mais baixo: 32 g/dia. Tercil mais alto: 36g/dia.	Aos 4,8,12,16 e 24/ingestão calculada como média de ingestão 4-24 meses	Ingestão de carne associada a > ganho de peso.
Pimpin et al ⁽²⁵⁾ 2015	-21 Meses IP entre 12,6% e 18,8%.	Aos 21 meses/3 e 5 anos	> IP associada a > peso e IMC aos 3 e 5 anos.

Abreviaturas: FA, fórmula com alto teor de proteína; FB, fórmula com baixo teor de proteína; IP, ingestão proteica; MG, massa gorda; AM, crianças em aleitamento materno; DP, desvio-padrão; RA, recuperação de adiposidade; LF, leite de fórmula; LV, leite de vaca; MLG, massa livre de gordura; F, Fórmula.

Tabela 3- Trabalhos que não apresentam avaliação quantitativa da ingestão proteica.

Autor, referência, ano e tipo de estudo	Idades analisadas/idade final de estudo	Principal Resultado
Ong et al. ⁽²²⁾ 2002	Dos 0 aos 5 anos	Em AM com < ganho de peso vs F;

Ingestão Proteica na Infância e Risco de Obesidade

Oddy et al. ⁽²³⁾ 2014	Dos 12 meses aos 20 anos	Uma > duração da AM associada a < z-score de peso; AM > 12 meses eram mais magras e tinham < probabilidade de excesso de peso vs F;
Gunnarsdottir et al. ⁽²⁴⁾ 2010	Do nascimento aos 12 meses/ 6 e 10 anos	Uma > alteração nos z-scores de peso associada a > z-score de IMC mais tarde. Associação mais forte na Islândia, onde o LV foi introduzido mais cedo;

Conclusão

Apesar das recomendações por parte da OMS para uma amamentação exclusiva durante, pelo menos, quatro a seis meses e de uma introdução da alimentação complementar não anterior aos quatro meses, existe ainda um caminho considerável a percorrer nesse sentido. Esta situação conduz, indubitavelmente, a um aporte proteico superior ao recomendado em faixas etárias precoces.

A ingestão proteica elevada estimula a secreção de insulina e de IGF-I, o que se traduz num aumento do anabolismo e, conseqüentemente, num aumento da velocidade de crescimento e da formação de massa magra e gorda. Conjugando a elevada quantidade de proteína com o período em questão, uma fase de desenvolvimento fisiológico e metabólico exponencial em que as células adiposas se estão a multiplicar e diferenciar a um ritmo intenso, estão reunidas as condições para conseqüências negativas a curto e longo prazo. É desta forma possível afirmar que uma das causas para as prevalências alarmantes de obesidade infantil em todo o mundo terá também na base uma ingestão proteica excessiva durante a infância.

Assim, a inserção da criança num ambiente favorável, em que a atividade física é promovida e as escolhas alimentares saudáveis são preferenciadas, constituem importantes fatores de prevenção da obesidade infantil. A adequação da quantidade de proteína ingerida para os níveis seguros estabelecidos constitui um alvo de intervenção fulcral na prevenção desta doença.

Referências Bibliografia

1. Ahmad QI, Ahmad CB, Ahmad SM. Childhood Obesity. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2010;14(1):19-25.
2. Rêgo CM. Obesidade em idade pediátrica: marcadores clínicos e bioquímicos associados a comorbilidade [dissertação]. Porto: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2008.
3. World Health Organization. Obesity and Overweight; Fact sheet N°311[atualizado em 2015 Jan; citado em 2016 May]. Media Centre; Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
4. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of Child and Adolescent Overweight and Obesity. Pediatrics. 2007 Dec; 120 Suppl 4: S193-228.
5. Direção-Geral da Saúde. Saúde Infantil e Juvenil. Programa Nacional. Lisboa. Junho 2012. 107 p.
6. Litwin SE. Childhood obesity and adulthood cardiovascular disease: Quantifying the Lifetime Cumulative Burden of Cardiovascular Risk Factors. J Am Coll Cardiol. 2014 Oct 14; 64(15):1588-90.
7. Michaelsen KF, Greer FR. Protein needs early in life and long-term health. Am J Clin Nutr. 2014 Mar; 99(3):718S-22S.
8. 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 May; 89(5):1502S-1508S.
9. WHO/FAO/UNU. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. 2007. WHO technical report series; no.935.
10. Standard for infant formula and formulas for special medical purposes intended for infants. FAO/WHO. 1981. CODEX STAN 72

11. Guiding Principles for Complementary Feeding of the Breastfed Child. PAHO/WHO, Division of Health Promotion and Protection/Food and Nutrition Program, Washington, DC, USA, 2003.
12. Hörnell A, Lagström H, Lande B, Thorsdottir I. Breastfeeding, introduction of other foods and effects on health: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res.* 2013 Apr 12;57.
13. Grummer-Strawn LM, Mei Z, Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. Does breastfeeding protect against pediatric overweight? Analysis of Longitudinal Data from the Centers for Disease Control and Prevention Nutrition Surveillance System. *Pediatrics.* 2004 Feb;113(2):e81-6.
14. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostini C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, et al. Breast-feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Jul;49(1):112-25.
15. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ.* 2000 Apr 8;320(7240):967-71.
16. Chomtho S, Wells JC, Williams JE, Davies PS, Lucas A, Fewtrell MS. Infant growth and later body composition: evidence from the 4-component model. *Am J Clin Nutr.* 2008 Jun;87(6):1776-84.
17. Socha P, Grote V, Gruszfeld D, Janas R, Demmelmair H, Closa-Monasterolo R, et al. Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2011 Dec;94(6 Suppl):1776S-1784S.
18. Luque V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Ferré N. Early Programming by Protein Intake: The Effect of Protein on Adiposity Development and the Growth and Functionality of Vital Organs. *Nutr Metab Insights.* 2016 Mar 20;8(Suppl 1):49-56.
19. Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escribano J, Scaglioni S, Giovannini M, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. 2009 Jun;89(6):1836-45.

20. Escribano J, Luque V, Ferre N, Mendez-Riera G, Koletzko B, Grote V, et al. Effect of protein intake and weight gain velocity on body fat mass at 6 months of age: The EU Childhood Obesity Programme. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Apr;36(4):548-53.
21. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2014 May;99(5):1041-51.
22. Ong KK, Preece MA, Emmett PM, Ahmed ML, Dunger DB, ALSPAC study team. Size at Birth and Early Childhood Growth in Relation to Maternal Smoking, Parity and Infant Breast-Feeding: Longitudinal Birth Cohort Study and Analysis. *Pediatr Res*. 2002 Dec;52(6):863-7.
23. Oddy WH, Mori TA, Huang RC, Marsh JA, Pennell CE, Chivers PT, et al. Early infant feeding and adiposity risk: from infancy to adulthood. *Ann Nutr Metab*. 2014;64(3-4):262-70.
24. Gunnarsdottir I, Schack-Nielsen L, Michaelsen KF, Sørensen TI, Thorsdottir I, Nordnet Study Group. Infant weight gain, duration of exclusive breast-feeding and childhood BMI – two similar follow-up cohorts. *Public Health Nutr*. 2010 Feb;13(2):201-7.
25. Pimpin L, Jebb S, Johnson L, Wardle J, Ambrosini GL. Dietary protein intake is associated with body mass index and weight up to 5 y of age in a prospective cohort of twins. *Am J Clin Nutr*. 2016 Feb;103(2):389-97.
26. Hopkins D, Steer CD, Northstone K, Emmett PM. Effects on childhood body habitus of feeding large volumes of cow or formula milk compared with breastfeeding in the latter part of infancy. *Am J Clin Nutr*. 2015 Nov;102(5):1096-103.
27. Morgan J, Taylor A, Fewtrell M. Meat Consumption is Positively Associated with Psychomotor Outcome in Children up to 24 Months of Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Nov;39(5):493-8.

28. Gunnarsdottir I, Thorsdottir I. Relationship between growth and feeding in infancy and body mass index at the age of 6 years. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003 Dec;27(12):1523-7.
29. Hoppe C, Mølgaard C, Thomsen BL, Juul A, Michaelsen KF. Protein intake at 9 mo of age is associated with body size but not with body fat in 10-y-old Danish children. *Am J Clin Nutr*. 2004 Mar;79(3):494-501.
30. Ohlund I, Hernell O, Hörnell A, Stenlund H, Lind T. BMI at 4 years of age is associated with previous and current protein intake and with paternal BMI. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Feb;64(2):138-45.
31. Imai CM, Gunnarsdottir I, Thorisdottir B, Halldorsson TI, Thorsdottir I. Associations between Infant Feeding Practice Prior to Six Months and Body Mass Index at Six Years of Age. *Nutrients*. 2014 Apr 17;6(4):1608-17.
32. Karaolis-Danckert N, Günther AL, Kroke A, Hornberg C, Buyken AE. How early dietary factors modify the effect of rapid weight gain in infancy on subsequent body-composition development in term children whose birth weight was appropriate for gestational age. *Am J Clin Nutr*. 2007 Dec;86(6):1700-8.
33. Butte NF, Wong WW, Hopkinson JM, Smith EO, Ellis KJ. Infant Feeding Mode Affects Early Growth and Body Composition. *Pediatrics*. 2000 Dec;106(6):1355-66.
34. Günther AL, Buyken AE, Kroke A. Protein intake during the period of complementary feeding and early childhood and the association with body mass index and percentage body fat at 7 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jun;85(6):1626-33.
35. Günther AL, Remer T, Kroke A, Buyken AE. Early protein intake and later obesity risk: which protein sources at which time points throughout infancy and childhood are important for body mass index and body fat percentage at 7 y of age? *Am J Clin Nutr*. 2007 Dec;86(6):1765-72.
36. Scaglioni S, Agostini C, Notaris RD, Radaelli G, Radice N, Valenti M, et al. Early macronutrient intake and overweight at five years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Jun;24(6):777-81.

37. Skinner JD, Bounds W, Carruth BR, Morris M, Ziegler P. Predictors of children's body mass index: a longitudinal study of diet and growth in children aged 2–8 y. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004 Apr;28(4):476-82.
38. Günther AL, Buyken AE, 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 (Lond).* 2006 Jul;30(7):1072-9.
39. Weijs PJ, Kool LM, van Baar NM, van der Zee SC. High beverage sugar as well as high animal protein intake at infancy may increase overweight risk at 8 years: a prospective longitudinal pilot study. *Nutr J.* 2011 Sep 23;10:95.
40. Yiş U, Oztürk Y, Şişman AR, Uysal S, Soylu OB, Büyükgebiz B. The relation of serum ghrelin, leptin and insulin levels to the growth patterns and feeding characteristics in breast-fed versus formula-fed infants. *Turk J Pediatr.* 2010 Jan-Feb;52(1):35-41.
41. Baker JL, Michaelsen KF, Rasmussen KM, Sørensen TI. Maternal prepregnant body mass index, duration of breastfeeding, and timing of complementary food introduction are associated with infant weight gain. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6):1579-88.
42. Wilson AC, Forsyth JS, Greene SA, Irvine L, Hau C, Howie PW. Relation of infant diet to childhood health: seven year follow up of cohort of children in Dundee infant feeding study. *BMJ.* 1998 Jan 3;316(7124):21-5.
43. Kruithof CJ, Gishti O, Hofman A, Gaillard R, Jaddoe VW. Infant weight growth velocity patterns and general and abdominal adiposity in school-age children. The Generation R Study. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Apr 13- doi: 10.1038/ejcn.2016.60. [Epub ahead of print].
44. Hörnell A, Lagström H, Lande B, Thorsdottir I. Protein intake from 0 to 18 years of age and its relation to health: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res.* 2013 May 23;57.

45. Tang M, Krebs NF. High protein intake from meat as complementary food increases growth but not adiposity in breastfed infants: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014 Nov;100(5):1322-8.
46. Hoppe C, Mølgaard C, Juul A, Michaelsen KF. High intakes of skimmed milk, but not meat, increase serum IGF-I and IGFBP-3 in eight-year-old boys. *Eur J Clin Nutr.* 2004 Sep;58(9):1211-6.
47. Hoppe C, Udam TR, Lauritzen L, Mølgaard C, Juul A, Michaelsen KF. Animal protein intake, serum insulin-like growth factor I, and growth in healthy 2.5-y-old Danish children. *Am J Clin Nutr.* 2004 Aug;80(2):447-52.
48. Esteves de Oliveira FC, Pinheiro Volp AC, Alfenas RC. Impact of different protein sources in the glycemic and insulinemic responses. *Nutr Hosp.* 2011 Jul-Aug;26(4):669-76.
49. Rito AI, Graça P. Departamento de Alimentação e Nutrição, Instituto Ricardo Jorge. Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável, Direção-Geral da Saúde. Childhood Obesity Surveillance Initiative-COSI Portugal 2013. Lisboa, Agosto 2015. 41 p.