

ORIGINAL

¿Mejora el aporte proteico precoz el crecimiento extrauterino en recién nacidos pretérmino de bajo peso?

L. Vázquez García^{a,*}, I. Oulego Erroz^b, M. Maneiro Freire^a, A. Pérez Muñuzuri^a,
A. Baña Souto^a, M.L. Couce Pico^a y J.M. Fraga Bermúdez^a

^a Servicio de Neonatología, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

Recibido el 23 de diciembre de 2010; aceptado el 7 de abril de 2011

Disponible en Internet el 4 de noviembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Aminoácido;
Nutrición;
Parenteral;
Prematuro;
Crecimiento;
Posnatal

Resumen

Introducción: El retraso de crecimiento postnatal es frecuente en los recién nacidos pretérmino (RNPT) de bajo peso. La administración precoz de proteínas en su nutrición parece mejorar el crecimiento extrauterino y las comorbilidades asociadas. Evaluamos el impacto sobre el crecimiento posnatal de un nuevo protocolo de nutrición parenteral con aporte precoz de aminoácidos en recién nacidos < 1.500 g.

Material y métodos: Estudio observacional de casos-contróles sobre una muestra de 58 RNPT < 1.500 g. El grupo de casos lo formaron 29 RNPT que recibieron al menos 1,5 g/kg/día de aminoácidos vía parenteral en las primeras 24 h de vida, con aumentos diarios hasta alcanzar al menos 3,5 g/kg/día al 3.º-4.º día, comparándose con un grupo control de 29 RNPT en los que el aporte de aminoácidos se inició el 2.º-3.º día de vida a 1 g/kg/día, con incrementos menores diariamente. Valoramos la evolución somatométrica de ambos en el primer mes de vida.

Resultados: No había diferencias en las características basales (sexo, edad gestacional, parámetros somatométricos) entre ambos grupos. Los RNPT que recibieron proteínas a dosis mayores y más precozmente tuvieron una ganancia de peso significativamente mayor que el grupo control (423 ± 138 g vs. 315 ± 142 g; p = 0,005), presentando también una mayor velocidad de ganancia ponderal diaria (19,4 ± 3,3 vs. 16,5 ± 4,8; p = 0,010) y una recuperación más precoz del peso al nacimiento (11,5 ± 3,3 días vs. 14,5 ± 4,5 días; p = 0,045). No se observó mayor incidencia de complicaciones.

Conclusiones: El aporte precoz de aminoácidos a dosis más altas mejora la ganancia ponderal en RNPT sin observarse un riesgo añadido para el paciente.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vg.laura@hotmail.com (L. Vázquez García).

KEYWORDS

Amino acid;
Parenteral;
Nutrition;
Premature;
Growth;
Postnatal

Does early parenteral protein intake improve extrauterine growth in low birth weight preterms?**Abstract**

Introduction: Extrauterine growth restriction affects most premature newborns. Early and higher parenteral protein intake seems to improve postnatal growth and associated comorbidities. We evaluate the impact of a new parenteral nutrition protocol based on early amino acid administration on postnatal growth in premature infants with a birth weight < 1,500 grams.

Material and methods: A case-control study in 58 premature newborns with a birth weight < 1,500 grams. In the case group we included 29 preterm neonates who received at least 1.5 g/kg/day parenteral amino acid during the first 24 hours after birth, reaching a maximum dose of 3.5 g/kg/day on the 3rd-4th day after birth. The control group was formed by 29 preterm neonates for whom protein support began on the 2nd-3rd day after birth with a dose of 1 g/kg/day with lower daily increases than the case group. Growth rates and complications were followed until 28 days of life or discharge from NICU.

Results: There were no differences between groups in baseline characteristics. Premature newborns who received higher and earlier doses of proteins had a greater weight gain than the control group, and this difference was statistically significant (423 ± 138 g vs. 315 ± 142 g; $P = .005$). In addition, they had a higher daily weight gain rate (19.4 ± 3.3 vs. 16.5 ± 4.8 ; $P = .010$) and they regained birth weight earlier (11.5 ± 3.3 days vs. 14.5 ± 4.5 days; $P = .045$). A higher incidence of complications was not observed.

Conclusions: Early and higher amino acid administration improves growth rate in premature neonates with no apparent increase in risks for the patient.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El retraso de crecimiento postnatal es una situación que afecta a la gran mayoría de recién nacidos pretérmino (RNPT) y que puede tener importantes consecuencias a largo plazo, como son el retraso del neurodesarrollo, menor rendimiento escolar, talla baja, diabetes mellitus tipo 1 y, ya en la edad adulta, enfermedades cardiovasculares¹. Es por ello que uno de los principales objetivos de las unidades de cuidados intensivos neonatales es optimizar el soporte nutricional de estos pacientes. Se ha visto que los principales condicionantes de la aparición del retraso de crecimiento extrauterino son el bajo peso al nacimiento (reservas energéticas limitadas) y la inmadurez (capacidad anabólica reducida). Por otra parte, aspectos relacionados con problemas médicos, como la enterocolitis necrotizante o con el tratamiento (soporte respiratorio o exposición a corticoides postnatales entre otros), son también factores limitantes a la hora de establecer e incrementar el aporte nutricional a lo largo de la estancia hospitalaria, en situaciones que además suponen requerimientos metabólicos mayores¹⁻⁴.

Frecuentemente, en RNPT de bajo peso al nacimiento, el soporte nutricional inicial se realiza por vía parenteral. Las recomendaciones clásicas de nutrición parenteral (NP) establecían el inicio del aporte proteico en el 2.º día de vida a 1 g/kg/día con aumentos de 0,5 g/kg/día hasta un máximo de 3,5 g/kg/día; en cuanto al aporte de lípidos no se solía iniciar hasta el tercer día de vida, partiendo de 0,5-1 g/kg/día y con aumentos de 0,5 g/kg/día hasta un máximo de 3 g/kg/día. Se ha visto que estas cantidades recomendadas de nutrientes son insuficientes para

lograr los objetivos de crecimiento^{1,5,6}, puesto que están orientadas a mantener el ritmo de crecimiento normal pero no tienen en cuenta el déficit nutricional que presentan los RNPT. La tendencia actual, aunque no existe un consenso global, es iniciar el aporte proteico en las primeras 24 h de vida, con al menos 1,5 g/kg/día y hasta un máximo de 3,5-4 g/kg/día, y en cuanto al aporte de lípidos se recomienda empezar en el 2.º día de vida a 1 g/kg/día, hasta alcanzar 3-3,5 g/kg/día.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar el impacto sobre el crecimiento extrauterino inmediato de la aplicación rutinaria de un protocolo de NP basado en aporte parenteral precoz de cantidades moderadas de aminoácidos en una muestra de RNPT de bajo peso.

Material y métodos

Estudio observacional de casos y controles para evaluar un nuevo protocolo de NP basado en el aporte precoz de aminoácidos en RNPT de < 1.500 g de peso al nacimiento.

Se consideraron criterios de inclusión: edad gestacional (EG) < 37 semanas, peso al nacimiento < 1.500 g y alimentación parenteral inicial. Se excluyeron los recién nacidos (RN) que recibieron alimentación enteral no trófica (> 24 ml/kg/día de fórmula y/o leche materna) dentro de las primeras 24 h de vida, los que presentaban cromosomopatías o síndromes genéticos y/o dismórficos que condicionan retraso de crecimiento extrauterino, patologías gastrointestinales severas y cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, con la excepción del ductus arterioso persistente.

Se estudiaron los RNPT nacidos vivos entre junio de 2008 y julio de 2009, que fueron alimentados según el nuevo protocolo de NP precoz. Dicho protocolo incluye la administración de al menos 1,5 g/kg/día de aminoácidos parenterales en forma de Aminopaed® dentro de las primeras 24 h de vida, junto con aportes habituales de glucosa (4-6 mg/kg/min), líquidos (70-80 ml/kg/día) y electrolitos (1-2 mEq/kg/día de gluconato cálcico 10%). Los aminoácidos se aumentan a razón de 0,5-1 g/kg/día hasta alcanzar un máximo de 3,5 g/kg/día al tercero o cuarto día de vida. Los lípidos se inician el segundo día de vida a 1 g/kg/día, aumentándose de 0,5-1 g/kg/día hasta un máximo de 3,5 g/kg/día.

El grupo control lo formaron los RNPT nacidos entre febrero de 2005 y marzo de 2007 alimentados por vía parenteral según protocolo tradicional en el que el aporte de aminoácidos se iniciaba el segundo o tercer día de vida a razón de 1 g/kg/día con aumentos de 0,5 g/kg/día, y los lípidos al 3.º-4.º día a dosis de 1 g/kg/día. Las cantidades finales de aminoácidos y lípidos, así como el aporte de glucosa, líquidos y electrolitos, eran los mismos que en el nuevo protocolo.

El estudio se realizó con la aprobación del comité de investigación de nuestro hospital.

Se realizó un seguimiento de los pacientes hasta los 28 días de edad posnatal o hasta el alta de la unidad de cuidados intensivos neonatal.

Se recogieron de cada paciente: sexo, EG, peso, longitud y perímetro de cráneo (PC) al nacimiento, grado de afectación orgánica en las primeras 24 h de vida (principalmente, síndrome de distrés respiratorio y alteraciones del equilibrio ácido base) y variables de evolución somatométrica (peso, longitud y PC a los 28 días de vida; peso mínimo en el periodo de estudio y a qué día de vida corresponde, días que tarda en recuperarse el peso al nacimiento y velocidad de ganancia ponderal (g/kg/día). Se evaluó la aparición de posibles efectos adversos asociados a la NP (colestasis, incremento de los niveles de urea y creatinina, hiperglucemia, acidosis metabólica, sepsis asociada a catéter), incidencia de comorbilidades (sepsis, necesidad de soporte respiratorio y hemodinámico, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, persistencia del conducto arterioso) y mortalidad durante el periodo de estudio.

Valoramos así la repercusión del aporte precoz de aminoácidos sobre su crecimiento. La variable Δ Peso, definida como la diferencia de peso entre el nacimiento y el final del periodo de seguimiento, se consideró la variable principal y se utilizó para el cálculo del tamaño muestral.

Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS v.15.0 (Chicago, Illinois, EEUU). Se calculó un tamaño muestral de 24 sujetos en cada grupo como necesario para detectar al menos una diferencia del 20% en la variable principal Δ Peso (poder 0,9, error alfa 0,05). Se asumieron unas pérdidas del 20%, por lo que se estimó un número necesario de 29 pacientes en cada grupo. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de la chi al cuadrado y las variables continuas por la prueba de la t de Student para muestras independientes si la distribución de la variable era normal (prueba de Kolgomorov-Smirnov $> 0,05$) y mediante U de Mann-Whitney si la condición de normalidad no podía ser asumida. Se realizó además un análisis de correlación de Pearson entre las variables g/kg de proteínas en las primeras

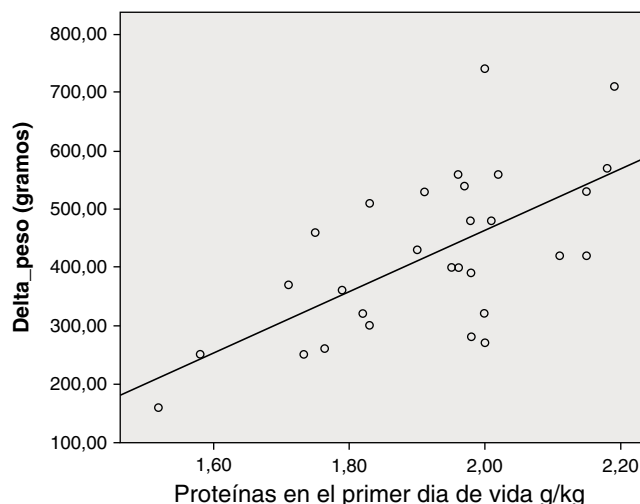


Figura 1 Correlación bivariable de Pearson Δ Peso y gramos de proteínas.

24 h y lípidos en las primeras 48 h con la variable principal del estudio Δ Peso (nivel de significación $p < 0,01$). Se realizó un análisis post hoc comparando las características de los pacientes que recibieron o no insulina.

Resultados

De los 58 pacientes estudiados no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a las características basales de sexo, EG, peso, longitud y PC (tabla 1).

Los pacientes que recibieron NP según el nuevo protocolo tuvieron una ganancia de peso significativamente mayor que el grupo control (423 ± 138 g vs. 315 ± 142 g; $p = 0,005$) con una velocidad de ganancia ponderal diaria mayor ($19,4 \pm 3,3$ vs. $16,5 \pm 4,8$; $p = 0,010$) y además recuperaron antes el peso al nacimiento ($11,5 \pm 3,3$ días vs. $14,5 \pm 4,5$ días; $p = 0,045$). La evolución de la longitud y PC fue similar en ambos grupos (tabla 2).

El análisis post hoc de correlación entre la variable principal Δ Peso y el aporte de proteínas en g/kg el primer día de vida mostró una correlación positiva moderada y significativamente estadística (coeficiente de correlación de Pearson 0,733, $p < 0,01$) (fig. 1).

Ninguno de los pacientes incluidos falleció. No hubo diferencias en la presencia de complicaciones o necesidad de soporte respiratorio, aunque sí encontramos mayor necesidad de soporte vasoactivo en el grupo de estudio. El nuevo protocolo de NP se asoció a una menor estancia en la UCIN (tabla 3).

La duración de la NP fue similar en ambos grupos, al igual que la presencia de colestasis o acidosis. Sin embargo, el nuevo protocolo con aporte mayor de proteínas se asoció a cifras más elevadas de urea y creatinina durante el periodo de estudio sin una aparente relevancia clínica, así como a una más frecuente utilización de insulino terapia (tabla 3). Los pacientes que recibieron insulina (7 pertenecientes al grupo de casos y 1 al grupo control) diferían significativamente en el peso al nacimiento (1.022 ± 211 g vs. 1.292 ± 223 g, respectivamente; $p = 0,026$).

Tabla 1 Características basales

	Casos	Controles	p
<i>N</i>	29	29	-
Aminoácidos 24 h (g/kg/día)	1,94 ± 0,18	0,4 ± 0,4	< 0,001
Niñas (%)	15 (51)	17 (58)	0,792
<i>EG</i>			
< 28 semanas (%)	4 (13)	3 (10)	
28-32 semanas (%)	20 (69)	18 (62)	0,625
> 32 semanas (%)	5 (17)	8 (27)	
<i>EG</i>	30,12 ± 1,58	30,05 ± 1,92	0,865
Peso (g)	1.236 ± 244	1.243 ± 186	0,895
Longitud (cm)	37,8 ± 2,5	37,8 ± 1,7	0,912
PC (cm)	27,1 ± 1,8	27,2 ± 1,8	0,808
RCIU (z-score < -2)	4	2	0,603
SDR (%)	20 (69)	21 (72)	0,621
Z-score	-0,63 ± 0,98	-0,44 (1,1)	0,323

Se realizó un análisis post hoc comparando a los pacientes según precisaran o no insulina. No hallamos una mayor incidencia de retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), definido como peso para la EG de < -2 z-score, siendo la media ± desviación estándar de $-0,67 \pm 0,66$ z-scores en los pacientes que recibieron insulina y $-0,49 \pm 1,05$ en los que no precisaron insulino terapia ($p=0,845$). Se encontró diferencia en cuanto al grado de prematuridad y de afectación orgánica (estimada por el índice de CRIB a las 12 h de vida), que fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron insulina, presentando EG e índice de CRIB de $29,23 \pm 1,76$ y $3,5 \pm 3,27$, respectivamente, en el grupo de insulina, y $30,22 \pm 1,74$ y $1,1 \pm 1,08$ en el grupo sin insulina con p de 0,021 y 0,012, respectivamente.

Discusión

Este estudio fue realizado con el objeto de determinar si el aporte precoz de proteínas lograba mejorar los objetivos de crecimiento postnatal inmediato de los RNPT hospitalizados en nuestra unidad y detectar la aparición de complicaciones en relación con ese aporte. Estudios recientes parecen

demostrar que la administración de proteínas en las primeras 24 h de vida o, incluso, en la primera hora de vida no da lugar a complicaciones metabólicas o efectos secundarios importantes y, además, consigue mejorar la ganancia de peso al lograr un balance nitrogenado positivo y un menor déficit energético⁷⁻¹³. Los resultados de nuestro estudio son concordantes con los de dichas publicaciones, al conseguir una mejor ganancia ponderal, tanto en lo referente al peso final como a la velocidad de aumento de peso, siendo ambos grupos semejantes y, por tanto, comparables, en cuanto a características epidemiológicas, somatométricas y de patología asociada. Tampoco observamos mayor incidencia de complicaciones clínicas o metabólicas con el nuevo protocolo, salvo la necesidad de mayores requerimientos de insulina en el grupo que recibió NP precoz, lo cual difiere con el hecho de que la NP precoz se asocia a una menor intolerancia a la glucosa y mayores niveles de insulina endógena^{14,15}.

En un estudio reciente¹⁶, observaron asociación entre hiperglucemia y grado de prematuridad y bajo peso al nacimiento, así como con la utilización de inotrópicos, la infusión intravenosa de lípidos y la presencia de sepsis. En este

Tabla 2 Evolución somatométrica

	Casos	Controles	p
Peso a los 28 días (g)	1.659 ± 333	1.559 ± 235	0,192
Longitud a los 28 días (cm)	41,6 ± 2,8	41,5 ± 1,5	0,866
PC a los 28 días (cm)	29,4 ± 2,0	29,7 ± 1,6	0,553
ΔPeso	423 ± 138	315 ± 142	0,005
ΔLongitud	3,9 ± 1,5	3,6 ± 1,7	0,602
ΔPC	2,5 ± 1,2	2,3 ± 1,2	0,675
Peso mínimo alcanzado (g)	1.121 ± 238	1.108 ± 172	0,811
Peso mínimo alcanzado (días)	5,4 ± 1,7	5,8 ± 1,7	0,459
Pérdida de peso (g)	114 ± 49	135 ± 58	0,150
Pérdida de peso (%)	9 ± 4	10,8 ± 4,7	0,246
Recuperación peso al nacimiento (días)	11,5 ± 3,3	14,5 ± 4,5	0,045
Velocidad de ganancia de peso (g/kg/día)	19,4 ± 3,3	16,5 ± 4,8	0,010

Tabla 3 Comorbilidades y posibles efectos adversos de la nutrición parenteral

	Casos	Controles	p
Defunción (%)	0 (0)	0 (0)	1,0
Estancia en UCIN (días)	25 ± 13	38 ± 21	0,010
Sepsis (%)	12 (41)	12 (41)	1,0
DAP (%)	7 (24)	6 (20)	0,753
SopORTE vasoactivo (%)	9 (31)	2 (7)	0,019
DBP (%)	2 (7)	4 (14)	0,685
Días VMI (%)	2,2 (2)	6,5 (4)	0,095
FiO ₂ máx. (%)	30 ± 15	36 ± 18	0,189
ECN (%)	0 (0)	1 (3,5)	0,313
Días con NP	9,3 ± 4,5	10,3 ± 7,5	0,537
Acidosis metabólica (%)			
1. ^a semana	11 (38)	10 (35)	0,785
2. ^a semana	4 (14)	5 (17)	0,717
3. ^a semana	6 (20)	7 (24)	0,753
4. ^a semana	2 (7)	3 (10)	0,640
Índice de CRIB	2 ± 2,25	0,9 ± 0,82	0,151
Colestasis (%)	1 (3,5)	5 (17)	0,085
Urea máx. (mg/dl)	35 ± 19	17 ± 6	0,042
Creatinina máx. (mg/dl)	0,7 ± 0,26	0,37 ± 0,13	0,028
Necesidad de insulina (%)	7 (24)	1 (3,5)	0,022
Sepsis por catéter	0 (0)	0 (0)	1

mismo estudio hallaron una fuerte asociación entre insuficiencia placentaria, con el consiguiente RCIU, y la aparición de hiperglucemia, aunque dicha asociación no resultó estadísticamente significativa. Nosotros realizamos un análisis post hoc comparando los pacientes que precisaron o no insulino terapia y no hallamos una mayor incidencia de RCIU en el grupo de pacientes con insulina, pero sí hubo diferencia en cuanto al grado de prematuridad y de afectación orgánica, que fue significativamente mayor en estos pacientes. En RNPT de muy bajo peso al nacimiento se estima una prevalencia de hiperglucemia del 25-75% y, aunque la causa de esta intolerancia a carbohidratos no es del todo conocida, se cree que está en relación con la incapacidad para inhibir la gluconeogénesis en respuesta a la infusión de glucosa, el déficit absoluto o relativo de insulina y una mayor resistencia insulínica^{15,17}, la cual además se encuentra potenciada en los pacientes en situación crítica. Esto podría contribuir a explicar las diferencias observadas.

Reese et al, en un estudio de 122 RN, observaron que el aporte de aminoácidos a 3,5g/kg/día no mejoraba el crecimiento neonatal y se asociaba a altos niveles plasmáticos de urea y de determinados aminoácidos¹⁸. Estos hallazgos probablemente estén relacionados con la inmadurez de las vías metabólicas de los niños prematuros y sugieren la utilización cautelosa de dosis altas de proteínas. Estas y otras observaciones han guiado nuestra decisión de optar por un protocolo menos «agresivo» en cuanto al aporte de aminoácidos en las primeras 24h en comparación con otras prácticas^{8,12,13}. En nuestro estudio también observamos una mayor elevación de los niveles de urea en aquellos RNPT que recibieron dosis altas de proteínas, aunque no se observó ningún caso de insuficiencia renal. Publicaciones recientes no encuentran asociación entre la aparición de hiperamonemia y el uso de solucio-

nes de aminoácidos de forma precoz^{7,8,12}, contrariamente a lo observado en estudios más antiguos^{19,20}. Se puede argumentar que la elevación de los niveles de urea es una consecuencia lógica del incremento del aporte de proteínas e indica un correcto funcionamiento del metabolismo hepático. La medición rutinaria del amonio no forma parte de nuestro protocolo de NP y, además, desconocemos cuál es la elevación de los niveles de productos nitrogenados que sería de esperar se tradujese en un anabolismo eficaz y un mayor crecimiento somático. El metabolismo proteico en RNPT no es del todo conocido y continúan siendo inciertos los mecanismos por los cuales el incremento del aporte de aminoácidos se traduce en un efecto anabólico con mejoría del balance proteico^{21,22}. Creemos que estos aspectos merecen ser estudiados en mayor profundidad.

Con nuestro estudio no podemos asegurar que los beneficios observados en el crecimiento se deban única y exclusivamente a las variaciones en el aporte proteico. Cabe la posibilidad de que en las diferencias observadas en nuestro estudio influya la mejora en la práctica clínica a lo largo del periodo de estudio, puesto que utilizamos controles históricos. El cálculo del tamaño muestral no ha previsto la potencia estadística necesaria para la detección de diferencias en efectos adversos y no existe un control de variables de confusión de forma que no podemos asegurar que los beneficios observados en el crecimiento se deban única y exclusivamente a las variaciones en el protocolo de nutrición. Esta limitación podría salvarse con la realización de un análisis de regresión logística. Sin embargo, el elevado número de covariables respecto al tamaño muestral desaconseja la realización de dicho análisis. En este sentido el análisis post hoc realizado entre los RN del nuevo protocolo muestra una correlación positiva moderada entre el

nivel de aporte de proteínas en el primer día y la variable principal Δ Peso, lo cual apoya la relación causal entre el aporte de proteínas y la ganancia ponderal observada. No se encontró correlación con los lípidos iniciales. Un periodo de seguimiento más prolongado podría detectar diferencias en otros parámetros como el PC y la longitud, así como valorar la presencia de diferencias en el área del neurodesarrollo u otras enfermedades.

En conclusión, nuestro estudio apoya la evidencia científica creciente en cuanto a la práctica de una NP más agresiva, aunque son necesarios más estudios para conseguir un soporte nutricional óptimo tanto en cantidad como en calidad, adaptado a las necesidades específicas de cada prematuro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Fernando Calvo, del Servicio de Neonatología del Hospital de León, por sus útiles comentarios durante las revisiones del manuscrito.

Bibliografía

- Clark RH, Wagner CL, Merritt RJ, Bloom BT, Neu J, Young TE, et al. Nutrition in the neonatal intensive care unit: how do we reduce the incidence of extrauterine growth restriction? *J Perinatol.* 2003;23:337-44.
- Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics.* 2003;111:986-90.
- Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, O'Shea TM, Allred EN, Belfort MB, et al. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics.* 2009;124:649-57.
- Yu VY. Extrauterine growth restriction in preterm infants: importance of optimizing nutrition in neonatal intensive care units. *Croat Med J.* 2005;46:737-43.
- Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: An inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics.* 2001;107:270-3.
- Denne SC. Protein and energy requirements in preterm infants. *Semin Neonatol.* 2001;6:377-82.
- Kotsopoulos K, Benadiba-Torch A, Cuddy A, Shah PS. Safety and efficacy of early amino acids in preterm < 28 weeks gestation: prospective observational comparison. *J Perinatol.* 2006;26:749-54.
- Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop RW. Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol.* 2004;24:482-6.
- Radmacher PG, Lewis SL, Adamkin DH. Early amino acids and the metabolic response of ELBW infants (< or = 1000 g) in three time periods. *J Perinatol.* 2009;29:433-77.
- Porcelli Jr PJ, Sisk PM. Increased parenteral amino acid administration to extremely low-birth-weight infants during early postnatal life. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2002;34:174-9.
- Denne SC, Poindexter BB. Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Semin Perinatol.* 2007;31:56-60.
- Te Braake FW, Van Den Akker CH, Wattimena DJ, Huijman JG, Van Goudoever JB. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr.* 2005;147:457-61.
- Valentine CJ, Fernández S, Rogers LK, Gulati P, Hayes J, Lore P, et al. Early amino-acid administration improves preterm infant weight. *J Perinatol.* 2009;29:428-32.
- Andronikou S, Hanning I. Parenteral nutrition effect on serum insulin in the preterm infant. *Pediatrics.* 1987;80:693-7.
- Yeung MY. Glucose intolerance and insulin resistance in extremely premature newborns and implications for nutritional management. *Acta Paediatr.* 2006;95:1540-7.
- Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, Ong K, et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2010;157:715-9.
- Thabet F, Bourgeois J, Guy B, Putet G. Continuous insulin infusion in hyperglycaemic very-low birth-weight infants receiving parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2003;22:545-7.
- Clark RH, Chace DH, Spitzer AR, for the Pediatrics Amino Acid Study Group. Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2007;120:1286-96.
- Jonhson JD, Albritton WL, Sunshine P. Hyperammonemia accompanying parenteral nutrition in newborn infants. *J Pediatr.* 1972;81:154-61.
- Heird WC, Nicholson JF, Driscoll Jr JM, Schullinger JN, Winters RW. Hyperammonemia resulting from intravenous alimentation using mixture of synthetic l-aminoacids: a preliminary report. *J Pediatr.* 1972;81:162-5.
- Denne SC. Regulation of proteolysis and optimal protein accretion in extremely premature newborns. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:621S-4.
- De Boo HA, Harding JE. Protein metabolism in preterm infants with particular reference to intrauterine growth restriction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2007;92:F315-319.