



ORIGINAL

Estado nutricional en errores innatos del metabolismo de las proteínas. Estudio caso-control[☆]

Isidro Robredo García^{a,b,*}, Paula Grattarola^b, Patricia Correcher Medina^a, Fátima Abu-Sharif Bohigas^a, Verónica Vélez García^a, Isidro Vitoria Miñana^a y Cecilia Martínez Costa^{b,c}

^a Unidad de Nutrición y Metabolopatías, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^b Grupo de Investigación de Nutrición Pediátrica, Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España

^c Departamento de Pediatría, Universidad de Valencia, Valencia, España

Recibido el 4 de marzo de 2024; aceptado el 28 de agosto de 2024

PALABRAS CLAVE

Errores innatos del metabolismo;
Fenilcetonuria;
Estado nutricional;
Composición corporal

Resumen

Introducción: Los pacientes con errores innatos del metabolismo de las proteínas (EIMP) requieren una dieta con control proteico estricto que puede condicionar su crecimiento y desarrollo. El objetivo del estudio es valorar el estado nutricional y crecimiento en pacientes con EIMP sometidos a tratamiento dietético.

Pacientes y métodos: Estudio observacional prospectivo caso-control en 63 pacientes con EIMP y 63 controles sanos emparejados por edad y sexo. Se obtuvieron datos antropométricos de peso, talla, índice de masa corporal (IMC), pliegues tricótipal y subescapular, perímetros del brazo y cintura, y se calcularon sus z-score. Se estimó la grasa corporal y se clasificó el estado nutricional.

Resultados: El análisis global mostró un z-score de talla inferior en pacientes con EIMP, e igual proporción de sobrepeso y obesidad respecto a los controles (30,2%). Al dividir a los pacientes con EIMP en dos grupos (fenilcetonuria [PKU] y otras aminoacidopatías) se observó que aquellos con PKU tuvieron una talla similar a los controles y significativamente superior a la de los pacientes con otras aminoacidopatías. Al clasificar el estado de nutrición, la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue superior en el grupo de PKU (45,5%), mientras que los pacientes más desnutridos y con talla baja se encontraron en el grupo de otras aminoacidopatías.

Conclusión: No todos los pacientes con EIMP siguen un mismo patrón de crecimiento y su composición corporal es variable. En esta muestra, los pacientes con PKU tienen una talla adecuada y mayor incidencia de sobrepeso y obesidad. Sin embargo, otras aminoacidopatías presentan mayores tasas de desnutrición y menor z-score de talla y perímetro del brazo.

© 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] Presentación previa en reuniones, congresos o simposios. Presentación en formato póster en el XXIX Congreso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, del 20 al 22 de abril de 2023 en Córdoba.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: irobredo@incliva.es (I. Robredo García).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.08.005>

1695-4033/© 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Inborn errors of metabolism;
Phenylketonuria;
Nutritional status;
Body composition

Nutritional status in patients with protein metabolism disorders. Case-control study

Abstract

Introduction: Patients with protein metabolism disorders (PMDs) require a diet with strict protein control that can affect their growth and development. The aim of the study was to assess nutritional status and growth in patients with PMDs undergoing dietary treatment.

Patients and methods: Prospective observational case-control study in 63 patients with PMDs and 63 healthy controls matched for age and sex. We collected data for anthropometric variables (weight, height, BMI, tricipital and subscapular skinfolds, arm and waist circumference) and calculated the corresponding z scores. We also estimated the body fat mass and classified patients into nutritional status categories.

Results: The overall analysis found a lower height z score in patients with PMDs and an equal proportion of overweight and obesity with respect to controls (30.2%). When we divided patients with PMDs into 2 groups (phenylketonuria and other aminoacidopathies), we found that patients with phenylketonuria had a height that was similar to the height of controls and significantly higher compared to patients with other aminoacidopathies. When it came to nutritional status, the prevalence of overweight and obesity was greater in the phenylketonuria group (45.5%), while underweight and short stature were more frequent in the group with other aminoacidopathies.

Conclusion: Not all patients with PMDs follow the same growth pattern, and their body composition is variable. In our sample, the group of patients with phenylketonuria had an adequate height but also a higher prevalence of overweight and obesity. On the other hand, patients with other aminoacidopathies had a higher prevalence of underweight and lower z scores for height and arm circumference.

© 2024 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los errores innatos del metabolismo de las proteínas (EIMP) pertenecen al grupo de enfermedades del metabolismo intermediario, causadas por defectos genéticos en enzimas o cofactores en el metabolismo de las proteínas y aminoácidos. Esto provoca un acúmulo anormal de sustratos o un déficit de productos en aquellas reacciones afectadas, lo cual conlleva la aparición de la sintomatología propia de cada enfermedad¹. En la actualidad, gracias al cribado neonatal, es posible realizar un diagnóstico precoz de los EIMP e iniciar el tratamiento de forma temprana².

El tratamiento de los EIMP consiste principalmente en la restricción de la ingesta de proteínas naturales de alto valor biológico de por vida, por lo que se debe compensar la falta de proteína natural mediante la administración de suplementos de aminoácidos sintéticos de uso médico. Los objetivos del tratamiento dietético son evitar la acumulación de productos tóxicos, mantener la estabilidad metabólica y asegurar un crecimiento y desarrollo óptimos³. Ante periodos de estrés metabólico, como enfermedades intercurrentes o intervenciones quirúrgicas, se deben hacer adaptaciones dietéticas para evitar descompensaciones metabólicas, lo que supone agregar un mínimo de proteínas manteniendo un alto aporte energético^{4,5}.

La influencia de la restricción proteica sobre el estado de nutrición es variable y puede condicionar el crecimiento y desarrollo en los pacientes pediátricos. Por ello, es necesario hacer controles periódicos para conseguir mantener

la estabilidad metabólica y evitar estados de malnutrición, tanto por exceso como por defecto.

Con estos antecedentes, el objetivo de este trabajo es valorar el estado nutricional y crecimiento en los pacientes pediátricos con EIMP sometidos a un tratamiento dietético, y comprobar si existen diferencias según la enfermedad.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo de casos y controles en pacientes pediátricos con EIMP atendidos en la Unidad de Nutrición y Metabolopatías del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, acreditada como Unidad de Referencia del Sistema Nacional de Salud (CSUR). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del centro.

Se incluyeron 63 participantes menores de 18 años con diagnóstico de EIMP en tratamiento dietético con control proteico estricto y 63 controles sanos emparejados por edad y sexo. Se excluyeron los pacientes con fenotipos leves de la enfermedad (hiperfenilalaninemias con niveles plasmáticos repetidos de 2 a 6 mg/dL de fenilalanina) que no requirieron dietas tan restrictivas en proteína natural, así como los pacientes con fenilcetonuria (PKU) en tratamiento con dihidrocloruro de sapropterina (Kuvan®) por el mismo motivo. Todos los participantes fueron reclutados entre los años 2020 y 2022, firmando el consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio. De todos ellos se recogieron los datos de edad, sexo, diagnóstico y medidas de peso, talla, índice

Tabla 1 Número de participantes según el tipo de enfermedad (n = 63)

	n	%
<i>Trastornos del ciclo de la urea</i>		
Déficit ornitina transcarbamilasa	5	7,9
Aciduria argininosuccínica	1	1,6
Déficit CPS1	2	3,2
<i>Trastornos del metabolismo de la fenilalanina y tirosina</i>		
PKU	33	52,4
Tirosinemia I	4	6,3
Alcaptonuria	1	1,6
<i>Acidurias orgánicas clásicas</i>		
Acidemia propiónica	1	1,6
Acidemia metilmalónica	4	6,3
Acidemia isovalérica	1	1,6
<i>Acidurias orgánicas cerebrales</i>		
Aciduria glutárica tipo I	9	14,3
<i>Trastornos del metabolismo de los aminoácidos ramificados</i>		
Enfermedad orina jarabe de arce	1	1,6
Homocistinuria	1	1,6

Déficit CPS1: déficit de carbamoil fosfato sintetasa 1; PKU: fenilcetonuria.

de masa corporal (IMC), pliegue tricótipal, pliegue subescapular, perímetro del brazo, de la cintura y masa grasa, siguiendo los protocolos estandarizados⁶. Se calcularon los *z-score* de peso, talla e IMC según las referencias de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁷, los *z-scores* del pliegue tricótipal, subescapular y perímetro del brazo según las referencias de Frisancho⁸, y el *z-score* del perímetro de la cintura según las referencias del estudio enKid⁹. El porcentaje de grasa corporal se calculó según la ecuación de Slaughter et al¹⁰. Para categorizar el estado de nutrición se aplicaron los criterios de la OMS⁷.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo, calculando las medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas. Los cálculos de las medidas antropométricas se efectuaron después de transformarlas en *z-score* para la edad y el sexo. Las variables categóricas se presentan en forma de frecuencias. En la comparación de las variables de grupos independientes se aplicaron el test *t* de Student o *U* de Mann-Whitney, en función de la normalidad de las variables analizadas. En la comparación de más de dos grupos independientes se ha aplicado el test análisis de la varianza (ANOVA) o su alternativa no paramétrica, el test de Kruskal-Wallis para las variables continuas. La comparación de las variables de tipo cualitativo se llevó a cabo mediante el test χ^2 . Se ha utilizado en todos los métodos estadísticos un nivel de significancia de $\alpha = 0,05$.

Debido al número de participantes en el estudio, siendo la PKU la enfermedad más frecuente, se separó la muestra en dos grupos (PKU y otras aminoacidopatías) para obtener una adecuada potencia estadística.

Resultados

Se incluyeron 126 participantes (63 pacientes con EIMP y 63 controles emparejados por edad y sexo) con una edad media de $8,04 \pm 4,89$ años, siendo un 47,6% niñas. Dentro del grupo con EIMP, la enfermedad más común fue la PKU, representando el 52,4% de los casos (tabla 1).

Las medidas antropométricas y la categorización del estado nutricional del grupo de estudio y del grupo control se recogen en la tabla 2. Estas evidenciaron un *z-score* de la talla significativamente inferior en el grupo de pacientes con EIMP. Para comprobar que esta diferencia en la talla se debía a la enfermedad y no a un componente genético, se estimó la talla diana en ambos grupos (75,4% de la muestra) y no se observaron diferencias significativas entre ellos. En cuanto al resto de las medidas antropométricas analizadas, no se encontraron diferencias significativas. Por otro lado, al comparar el estado nutricional del grupo control con el grupo con EIMP, el porcentaje de sobrepeso y obesidad fue el mismo, mientras que únicamente se detectaron pacientes desnutridos en el grupo con EIMP.

La tabla 3 muestra las medidas antropométricas y el estado nutricional de los pacientes tras la división de la muestra en dos grupos (PKU y otras aminoacidopatías).

En la comparación de las medidas antropométricas entre todos los grupos, el *z-score* de la talla fue significativamente inferior en el grupo de otras aminoacidopatías al contrastarlo con el grupo control (valor $p < 0,001$) y con el de PKU (valor $p < 0,001$), siendo similar entre controles y PKU. El resto de las medidas antropométricas evidenciaron unos parámetros de composición corporal más bajos en el grupo de otras aminoacidopatías respecto a los pacientes con PKU

Tabla 2 Clasificación del estado nutricional y composición corporal en pacientes y controles

	Pacientes (n = 63)	Controles (n = 63)	valor p
<i>Edad</i>	8,06 ± 4,89	8,02 ± 4,85	
<i>Sexo</i>	47,6% chicas	47,6% chicas	
<i>Medidas antropométricas</i>			
<i>z-score</i> IMC	0,58 ± 1,62	0,65 ± 1,32	0,795
<i>z-score</i> talla	-0,43 ± 1,37	0,31 ± 1,02	0,001
<i>z-score</i> talla genética	0,18 ± 0,62	0,04 ± 0,75	0,312
<i>z-score</i> perímetro brazo	0,19 ± 1,31	0,65 ± 1,33	0,074
<i>z-score</i> pliegue tricípital	0,29 ± 1,15	0,62 ± 1,24	0,146
<i>z-score</i> pliegue subescapular	0,69 ± 1,23	1,15 ± 1,55	0,058
<i>z-score</i> perímetro cintura	0,45 ± 1,71	0,37 ± 1,62	0,509
% grasa corporal	19,7 ± 8,2	22,83 ± 11,94	0,161
<i>Estado nutricional (OMS)</i>			
Desnutrición	n = 10 (15,9%)	n = 0 (0%)	0,004
Normonutrición	n = 34 (54,0%)	n = 44 (69,8%)	
Sobrepeso y obesidad	n = 19 (30,2%)	n = 19 (30,2%)	

IMC: índice de masa corporal; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Tabla 3 Clasificación del estado nutricional y composición corporal en pacientes (clasificados según el grupo de enfermedad) y controles

	PKU (n = 33)	Otras aminoacidopatías (n = 30)	Controles (n = 63)	valor p
<i>Medidas antropométricas</i>				
<i>z-score</i> IMC	0,99 ± 1,40	0,13 ± 1,74	0,65 ± 1,32	0,064
<i>z-score</i> talla	0,30 ± 0,88	-1,23 ± 1,39	0,31 ± 1,02	< 0,001
<i>z-score</i> perímetro brazo	0,61 ± 1,20	-0,29 ± 1,28	0,65 ± 1,33	0,004
<i>z-score</i> pliegue tricípital	0,42 ± 1,18	0,14 ± 1,11	0,62 ± 1,24	0,271
<i>z-score</i> pliegue subescapular	0,76 ± 1,13	0,60 ± 1,13	1,15 ± 1,55	0,147
<i>z-score</i> perímetro cintura	0,72 ± 1,80	0,13 ± 1,57	0,37 ± 1,62	0,413
% grasa corporal	20,5 ± 9,0	18,7 ± 7,1	22,83 ± 11,94	0,346
<i>Estado nutricional (OMS)</i>				
Desnutrición	n = 0 (0%)	n = 10 (33,3%)	n = 0 (0%)	< 0,001
Normonutrición	n = 18 (54,5%)	n = 16 (53,3%)	n = 44 (69,8%)	
Sobrepeso y obesidad	n = 15 (45,5%)	n = 4 (13,3%)	n = 19 (30,2%)	

IMC: índice de masa corporal; OMS: Organización Mundial de la Salud; PKU: fenilcetonuria.

y los controles, alcanzando la significación en el perímetro del brazo. En relación con el estado nutricional, se observó que la proporción de niños con sobrepeso y obesidad en el grupo con PKU fue significativamente superior respecto a la observada en el grupo control y en otras aminoacidopatías. Estos últimos presentaron las mayores tasas de desnutrición entre todos los participantes.

Discusión

En este estudio se ha demostrado que los pacientes con EIMP, a pesar de pertenecer a un mismo grupo de enfermedades y con un tratamiento dietético similar, tienen diferentes patrones de crecimiento y estado nutricional. Estos datos son relevantes, ya que dichos enfermos necesitan seguir una dieta con control proteico estricto para prevenir el deterioro neurológico, pero este tipo de alimentación debe conseguir un adecuado patrón de crecimiento^{11,12}. Por ello, lograr un

estado nutricional y un crecimiento óptimos se ha convertido en un objetivo fundamental dentro de su tratamiento y seguimiento.

A nivel global, analizando casos y controles, se han encontrado *z-score* de talla inferiores en los pacientes con EIMP, pero valores similares de sobrepeso y obesidad. Publicaciones previas también mostraron problemas de crecimiento en individuos que padecen este tipo de patologías¹¹⁻¹³, probablemente como consecuencia de la limitación en la ingesta de proteína natural que tienen los pacientes durante toda su vida. En cuanto al estado de nutrición, a pesar de haber observado resultados similares de sobrepeso y obesidad entre nuestros casos y controles, los valores de prevalencia obtenidos han sido inferiores (30,2%) respecto a los publicados por De Castro et al.¹¹ (36,4%). No obstante, el porcentaje de pacientes que presentó desnutrición en nuestra muestra fue mayor (15,9%) que el observado en dicho estudio (6,5%), aunque se debe tener en cuenta que De Castro et al. incluyeron pacientes con PKU leve, mientras

que en nuestro estudio únicamente participaron aquellos con PKU moderada-grave en tratamiento dietético.

En una segunda parte del estudio, planteamos el análisis de la muestra separando a los pacientes en dos grupos según el tipo de enfermedad (PKU y otras aminoacidopatías) al observar tres comportamientos diferentes: 1) que la talla de los pacientes con PKU fue similar a los controles y significativamente mayor al grupo de otras aminoacidopatías; 2) que la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue superior en el grupo de PKU; 3) que los pacientes más desnutridos y con talla baja se encontraban en el grupo de otras aminoacidopatías.

Respecto a la talla, la mayoría de los estudios anteriores han publicado problemas de crecimiento en pacientes con PKU¹⁴⁻¹⁶. No obstante, el trabajo de Belanger-Quintana et al.¹⁷, de forma similar al nuestro, evidenció tasas de crecimiento normales en dichos pacientes. Atendiendo a nuestros resultados, posiblemente la talla de los pacientes con PKU no se ha visto afectada porque tienen una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad, y el exceso ponderal puede acelerar el crecimiento¹⁸. Adicionalmente, en el grupo de otras metabolopatías encontramos mayores índices de talla baja, al igual que otras publicaciones previas^{12,19-22}, posiblemente como consecuencia de la mayor restricción proteica a la que son sometidos dichos pacientes (como en el caso de los trastornos del ciclo de la urea) o la limitación excesiva de un aminoácido esencial (lisina en aciduria glutárica I o tirosina en la tirosinemia I) o a un desequilibrio entre un aminoácido esencial y el aporte proteico total (como es el caso del cociente leucina/proteína en las acidemias metilmalónica o propiónica)¹⁹. Este grupo de otras aminoacidopatías también presentó mayores tasas de desnutrición y, por tanto, sería recomendable intensificar su control nutricional con el objetivo de evitar periodos largos de desnutrición que pudieran afectar a la talla final.

En relación con el resto de las medidas antropométricas registradas, los pacientes con PKU mostraron valores más elevados que el grupo de otras aminoacidopatías, aunque solamente se hallaron diferencias significativas en el perímetro del brazo. No se han encontrado en la bibliografía estudios que muestren datos de este parámetro para poder compararlo. En referencia al porcentaje de grasa corporal, algunos autores²³⁻²⁵ señalan valores elevados en pacientes con PKU respecto a grupos control o población de referencia, sin embargo, otras publicaciones²⁶⁻²⁹ observan valores similares, al igual que el presente estudio. Son pocos los trabajos que han estudiado el porcentaje de grasa en el resto de las aminoacidopatías. Algunos autores han publicado porcentajes elevados (hasta el 40%) de masa grasa en acidemia propiónica y metilmalónica^{19,22}, sin embargo, en nuestra cohorte la media del porcentaje de grasa en este grupo fue de 18,7%, valores similares a los publicados por Evans et al.¹² y al grupo control.

En cuanto al estado de nutrición, analizado por grupo de enfermedad, los pacientes con PKU mostraron tasas de sobrepeso y obesidad significativamente mayores a los controles y otras aminoacidopatías. La literatura muestra diferentes resultados respecto al estado nutricional de pacientes con PKU³⁰, aunque los fenotipos más severos de la enfermedad parecen tender al sobrepeso y la obesidad, especialmente las mujeres y en edades cercanas a la

adolescencia^{24,27,31-35}. En este sentido, al haber excluido del estudio a los pacientes con fenotipos leves de la enfermedad, parecen lógicos los resultados obtenidos. No obstante, sería conveniente hacer una adecuada intervención nutricional para prevenir o corregir el exceso de peso. En este sentido, hay estudios que indican que la mayor carga glucémica y el mayor índice glucémico de la dieta de los pacientes con PKU reside en los productos hipoproteicos (pasta, arroz, galletas, etc.), que son procesados, y no en las fórmulas completas sin fenilalanina³⁶. Por lo tanto, sería conveniente hacer un análisis detallado de la calidad de la dieta de los pacientes y mejorar la educación nutricional en relación con el consumo de dichos productos³⁷, favoreciendo la ingesta de alimentos naturales que, de manera libre o controlada, pueden consumir.

Es importante considerar las limitaciones de este estudio, entre las cuales se encuentra la variedad de enfermedades incluidas en el grupo de otras aminoacidopatías y el pequeño número de pacientes que padecen cada una de ellas. No obstante, el número total de participantes en el estudio es adecuado teniendo en cuenta que son enfermedades de muy baja prevalencia. Otra limitación ha sido que no se ha valorado el estadio puberal, y los niños y niñas pueden presentar variabilidad durante la adolescencia.

Conclusiones

A pesar de que todas las enfermedades analizadas en el presente estudio se incluyen dentro de los EIMP y siguen un tratamiento dietético con control proteico, no todos los pacientes siguen un mismo patrón de crecimiento y su composición corporal es muy variable.

Los pacientes con PKU alcanzan una talla adecuada, similar a los controles, pero una mayor incidencia de sobrepeso y obesidad. Por otro lado, el grupo de pacientes con otras aminoacidopatías presentan mayores tasas de desnutrición y compromiso del crecimiento.

Estos datos reflejan la importancia de evaluar la calidad de la alimentación y de monitorizar los parámetros de composición corporal de manera rutinaria en el seguimiento de los pacientes con EIMP para asegurar un adecuado crecimiento y estado nutricional.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Saudubray JM, Mochel F, Lamari F, Garcia-Cazorla A. Proposal for a simplified classification of IMD based on a pathophysiological approach: A practical guide for clinicians. *J Inher Metab Dis*. 2019;42:706-27.
2. De Jesús VR, Mei JV, Cordovado SK, Cuthbert CD. The newborn screening quality assurance program at the centers for disease control and prevention: Thirty-five year experience assuring

- newborn screening laboratory quality. *Int J Neonatal Screen*. 2015;1:13–26.
3. Boyer SW, Barclay LJ, Burrage LC. Inherited Metabolic Disorders: Aspects of Chronic Nutrition Management. *Nutr Clin Pract*. 2015;30:502–10.
 4. Gambello MJ, Li H. Current strategies for the treatment of inborn errors of metabolism. *J Genet Genomics*. 2018;45:61–70.
 5. Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde Visus F, Vitoria Miñana I. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. 4 ed. Madrid: Ergón; 2024.
 6. Martínez Costa C. Valoración nutricional. En: Argüelles Martín F, García Novo M, Pavón Relinchón P, Román Riechmann E, Silva García G, Sojo Aguirre A, editores. *Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica aplicada de la SEGHN*. Madrid: Ergón; 2010. p. 631–40.
 7. WHO. Growth reference data for 5-19 years [Internet]. [consultado 26 Feb 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years>
 8. Frisancho A. *Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status*. 1 ed. Ann Arbor: The University of Michigan Press; 1990.
 9. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)*. 2003;121:725–32.
 10. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, et al. Skinfold equations for estimations of body fatness in children and youth. *Hum Biol*. 1988;60:709–23.
 11. De Castro MJ, Sánchez-Pintos P, Abdelaziz-Salem N, Leis R, Couce ML. Evaluation of body composition, physical activity, and food intake in patients with inborn errors of intermediary metabolism. *Nutrients*. 2021;13:2111.
 12. Evans M, Truby H, Boneh A. The Relationship between Dietary Intake, Growth, and Body Composition in Inborn Errors of Intermediary Protein Metabolism. *J Pediatr*. 2017;188:163–72.
 13. Aldámiz-Echevarría L, Bueno MA, Couce ML, Lage S, Dalmau J, Vitoria I, et al. Anthropometric characteristics, and nutrition in a cohort of PAH-deficient patients. *Clin Nutr*. 2014;33:702–17.
 14. Verkerk PH, Van Spronsen FJ, Smit GP, Sengers RC. Impaired prenatal and postnatal growth in Dutch patients with phenylketonuria. *Arch Dis Child*. 1994;71:114–8.
 15. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, Mofidi S, Steiner R, DeVincentis E, et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J Am Diet Assoc*. 2003;103:1167–73.
 16. Dobbelaere D, Michaud L, Debrabander A, Vanderbecken S, Gottrand F, Turck D, et al. Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26:1–11.
 17. Belanger-Quintana A, Martínez-Pardo M. Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: A retrospective study. *Mol Genet Metab*. 2011;104:480–4.
 18. Klein KO, Newfield RS, Hassink SG. Bone maturation along the spectrum from normal weight to obesity: A complex interplay of sex, growth factors and weight gain. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29:311–8.
 19. Manoli I, Myles JG, Sloan JL, Shchelochkov OA, Venditti CP. A critical reappraisal of dietary practices in methylmalonic acidemia raises concerns about the safety of medical foods. Part 1: Isolated methylmalonic acidemias. *Genet Med*. 2016;18:386–95.
 20. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J, Members of the Urea Cycle Disorders Consortium. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2014;113:127–30.
 21. Kölker S, Cazorla AG, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38:1041–57.
 22. Hauser NS, Manoli I, Graf JC, Sloan J, Venditti CP. Variable dietary management of methylmalonic acidemia: Metabolic and energetic correlations. *Am J Clin Nutr*. 2011;93:47–56.
 23. Albersen M, Bonthuis M, De Roos NM, Van Den Hurk DAM, Carbasius Weber E, Hendriks MMWB, et al. Whole body composition analysis by the BodPod air-displacement plethysmography method in children with Phenylketonuria shows a higher body fat percentage. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33 Suppl 3:283–8.
 24. Doulgieraki A, Skarpalezou A, Theodosiadou A, Monopolis I, Schulpis K. Body composition profile of young patients with phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia. *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12:160–1.
 25. Sailer M, Elizondo G, Martin J, Harding CO, Gillingham MB. Nutrient intake, body composition, and blood phenylalanine control in children with phenylketonuria compared to healthy controls. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;23:100599.
 26. Allen JR, Baur LA, Waters DL, Humphries IR, Allen BJ, Roberts DCK, et al. Body protein in prepubertal children with phenylketonuria. *Eur J Clin Nutr*. 1996;50:178–86.
 27. Rocha JC, Van Spronsen FJ, Almeida MF, Soares G, Quelhas D, Ramos E, et al. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. *Mol Genet Metab*. 2012;107:659–63.
 28. Mazzola PN, Nalin T, Castro K, Van Rijn M, Derks TGJ, Perry IDS, et al. Analysis of body composition and nutritional status in Brazilian phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;6:16–20.
 29. Evans M, Truby H, Boneh A. The relationship between dietary intake, growth and body composition in Phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2017;122(1–2):36–42.
 30. Rodrigues C, Pinto A, Faria A, Teixeira D, Van Wegberg AMJ, Ahring K, et al. Is the phenylalanine-restricted diet a risk factor for overweight or obesity in patients with phenylketonuria (Pku)? A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021;13:3443.
 31. Dos Santos Sena B, Siqueira de Andrade MI, Ferreira da Silva AP, Fernandes Dourado K, Ferreira Silva AL. Overweight and associated factors in children and adolescents with phenylketonuria: A systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2020;38:e2018201.
 32. Couce ML, Sánchez-Pintos P, Vitoria I, De Castro MJ, Aldámiz-Echevarría L, Correcher P, et al. Carbohydrate status in patients with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:103.
 33. White JE, Kronmal RA, Acosta PB. Excess weight among children with phenylketonuria. *J Am Coll Nutr*. 1982;1:293–303.
 34. Scaglioni S, Verduci E, Fiori L, Lammardo AM, Rossi S, Radaelli G, et al. Body mass index rebound and overweight at 8 years of age in hyperphenylalaninaemic children. *Acta Paediatr*. 2004;93:1596–600.
 35. Burrage LC, McConnell J, Haesler R, O’Riordan MA, Sutton VR, Kerr DS, et al. High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2012;107(1–2):43–8.
 36. Moretti F, Pellegrini N, Salvatici E, Rovelli V, Banderali G, Radaelli G, et al. Dietary glycemic index, glycemic load and metabolic profile in children with phenylketonuria. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27:176–82.
 37. Garcia-Arenas D, Barrau-Martinez B, Gonzalez-Rodriguez A, Llorach R, Campistol-Plana J, Garcia-Cazorla A, et al. Effect of Special Low-Protein Foods Consumption in the Dietary Pattern and Biochemical Profile of Patients with Inborn Errors of Protein Metabolism: Application of a Database of Special Low-Protein Foods. *Nutrients*. 2023;15:3475.