

Nutrición temprana e imprinting metabólico

Qué sabemos?

Dr. Pablo Durán

**SIMPOSIO
CESNI 30 ANIVERSARIO
“NUTRICION INFANTIL: HOY Y MAÑANA”**

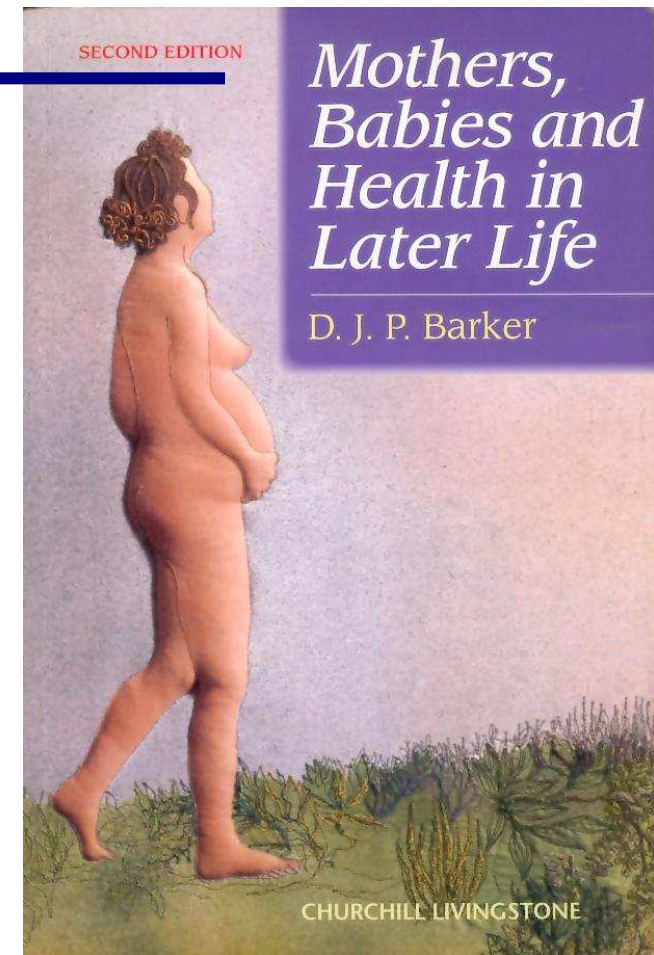
Origen de la teoría

- Hacia fines de los años 80 se postula la teoría del “origen fetal de las enfermedades de la edad adulta”
- “condiciones inadecuadas de salud, nutrición y desarrollo durante gestación originan elevadas tasas de mortalidad en la edad adulta”



Cómo surge la teoría

- Correspondencia geográfica entre TMM y TMI (1911-25) con mortalidad por ECV (1968-87)
- Se presentaron mas de 800 publicaciones, 2 libros, 2 Congresos internacionales



DOHaD
International Society
for Developmental
Origins of Health
and Disease

Principales observaciones

- Se construye la teoría a partir de observaciones alcanzadas mediante estudios
 - Ecológicos
 - Epidemiológicos
 - Experimentales

Asociaciones iniciales involucradas

- Condiciones tempranas
 - Peso al nacer
 - Talla al nacer
 - Perímetro cefálico
 - Circunferencia abdominal
 - Peso placentario
 - Peso al año de vida
- Resultados analizados
 - Enfermedad coronaria
 - Enfermedad cerebrovascular
 - Tensión arterial
 - Colesterol y lípidos
 - Factores de coagulación

Asociaciones observadas

- El **peso al nacer** se asoció en forma inversa con mortalidad por enfermedad coronaria (tendencia estadísticamente significativa) y enfermedad cerebrovascular (no significativa) en Hertfordshire.
- No se observaron resultados similares al analizar los datos de Sheffield.
- Relación inversa entre **PN** y TA, estadísticamente significativa, a diferentes edades (Preston, Sheffield, Hertfordshire, Farnborough, entre otros).
- La asociación entre BPN e HTA se observó en niños pequeños para la edad gestacional más que en prematuros.

Asociaciones observadas en relación con PN

- El **peso al nacer** se asoció en forma inversa con mortalidad por enfermedad coronaria (tendencia estadísticamente significativa) y enfermedad cerebrovascular (no significativa) en Hertfordshire.
- No se observaron resultados similares al analizar los datos de Sheffield.
- Relación inversa entre **PN** y TA, estadísticamente significativa, a diferentes edades (Preston, Sheffield, Hertfordshire, Farnborough, entre otros).
- La asociación entre BPN e HTA se observó en niños pequeños para la edad gestacional más que en prematuros.

Asociaciones observadas en relación con PN

- Colesterol total, LDL y Apolipoproteína b tienden a ser mayores en hombres y mujeres con bajo peso al nacer, no significativa (Sheffield). No se observó tendencia en Hertfordshire.
- Fibrinógeno y Factor VII guardan una relación inversa, no significativa con el PN en hombres (Hertfordshire y Preston).

Asociaciones observadas en relación con circunferencia abdominal

- Relación inversa, estadísticamente significativa entre circunferencia abdominal y tensión arterial (Sheffield).
- Relación inversa entre concentración sérica de LDL, colesterol y Apolipoproteína b con circunferencia abdominal, luego de ajustar por edad gestacional (Sheffield).
- Relación inversa entre circunferencia abdominal y niveles de fibrinógeno en hombres (Sheffield).

Asociaciones observadas en relación con peso placentario

- Mayor mortalidad en el grupo de bajo peso placentario y elevado perímetro cefálico.
- La tensión arterial en la edad adulta mostró una relación directa con el tamaño placentario (Preston, Salisbury y Adelaida).

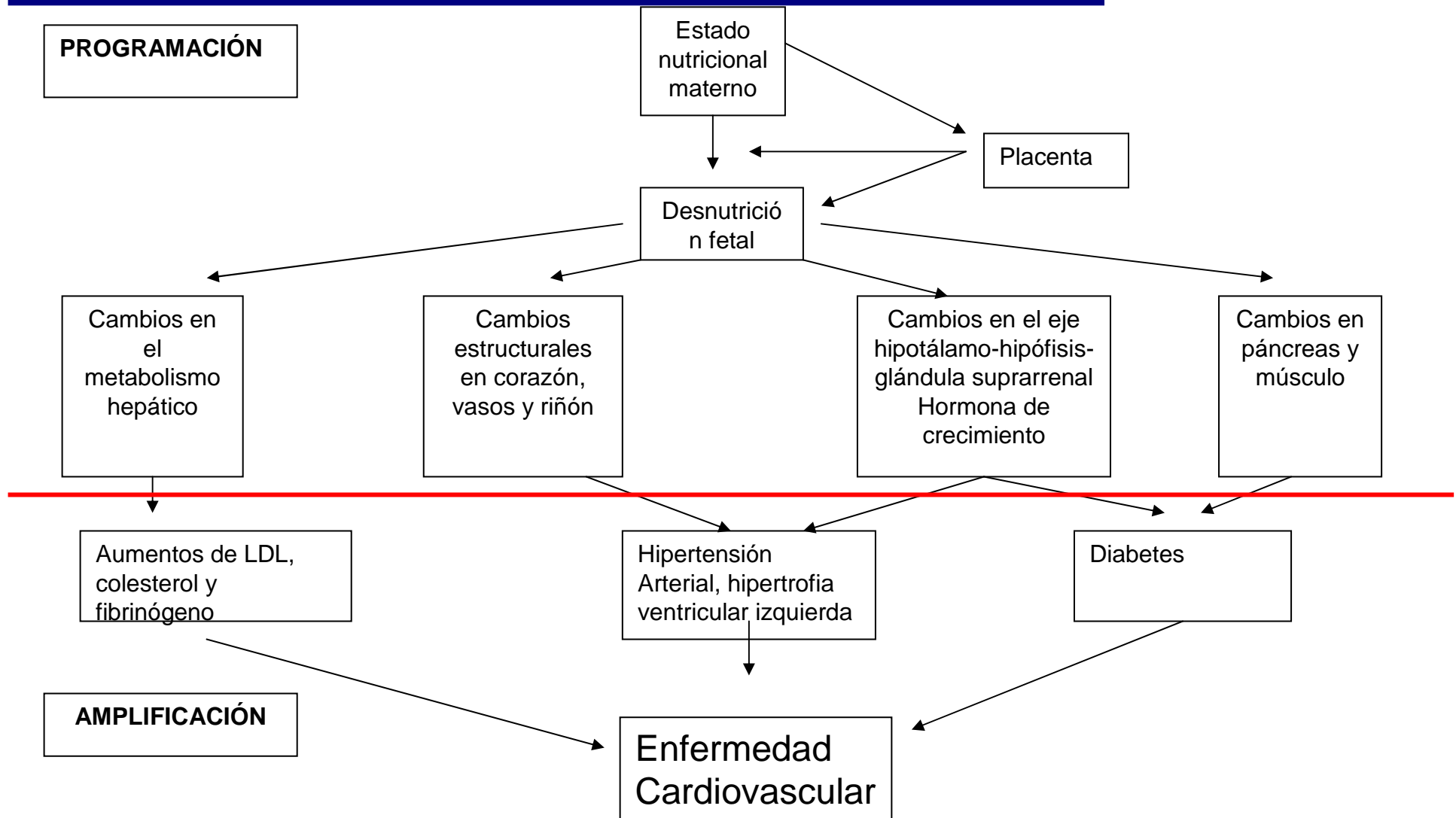
Asociaciones observadas en relación con peso placentario

- Mayor mortalidad en el grupo de bajo peso placentario y elevado perímetro cefálico.
- La tensión arterial en la edad adulta mostró una relación directa con el tamaño placentario (Preston, Salisbury y Adelaida).
- Relación directa y significativa entre peso placentario y factores de coagulación en hombres (Preston)

Asociaciones observadas en relación con talla al nacer

- Mayor frecuencia de morbilidad por enfermedad cardiovascular en relación con baja talla al nacer en India.
- No se observó asociación entre perímetro cefálico y mortalidad por enfermedad cerebro-vascular, aunque sí con mortalidad de causa isquémica (Hertfordshire y Sheffield).
- Relación inversa en Sheffield. No se observó asociación entre TA y talla al nacer (Salisbury y Hospital Universitario de Beijing).
- Relación inversa entre talla al nacer y concentración de fibrinógeno, no significativa en hombres (Hertfordshire, Preston, Sheffield). No se observó relación con perímetro cefálico en hombres en Preston.

Mecanismos involucrados



Consideraciones metodológicas

Criterios metodológicos en la valoración de causalidad

- Magnitud en las asociaciones
- Relación temporal
- Gradiente biológico
- Especificidad
- Ausencia de factores de confusión
- Consistencia de los resultados
- Plausibilidad biológica

Limitaciones metodológicas

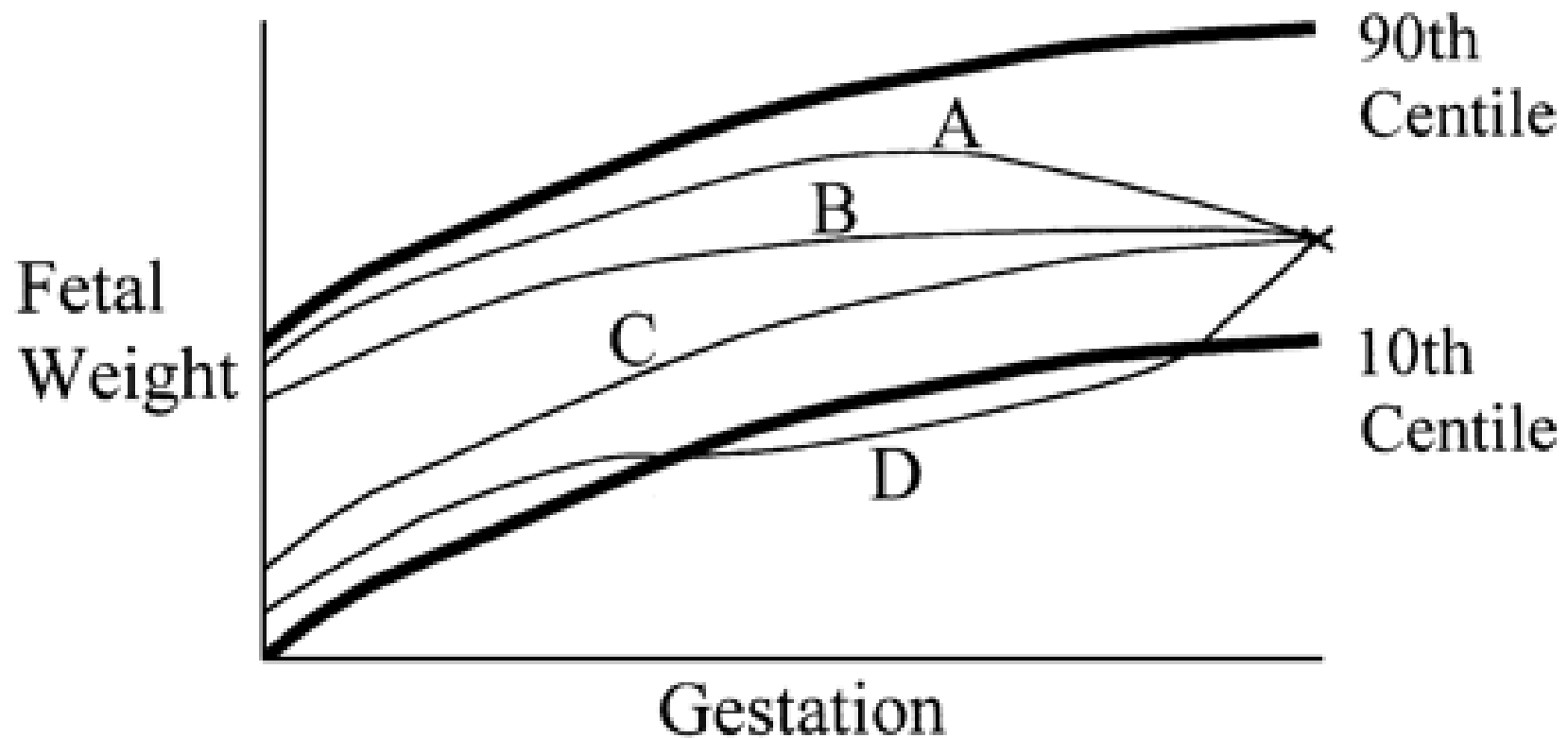
- No todas las asociaciones planteadas inicialmente mostraron significación estadística
- Si bien la relación temporal está presente, los eventos distan en algunos casos en forma importante
- Inicialmente no todos los confusores, presentes en periodos intermedios, fueron valorados

Inconsistencias metodológicas

- Gradiente biológico no siempre presente
- La especificidad de las variables (PN, talla al nacer, etc.) no siempre es adecuada
- Las observaciones no siempre fueron consistentes
- Plausibilidad biológica

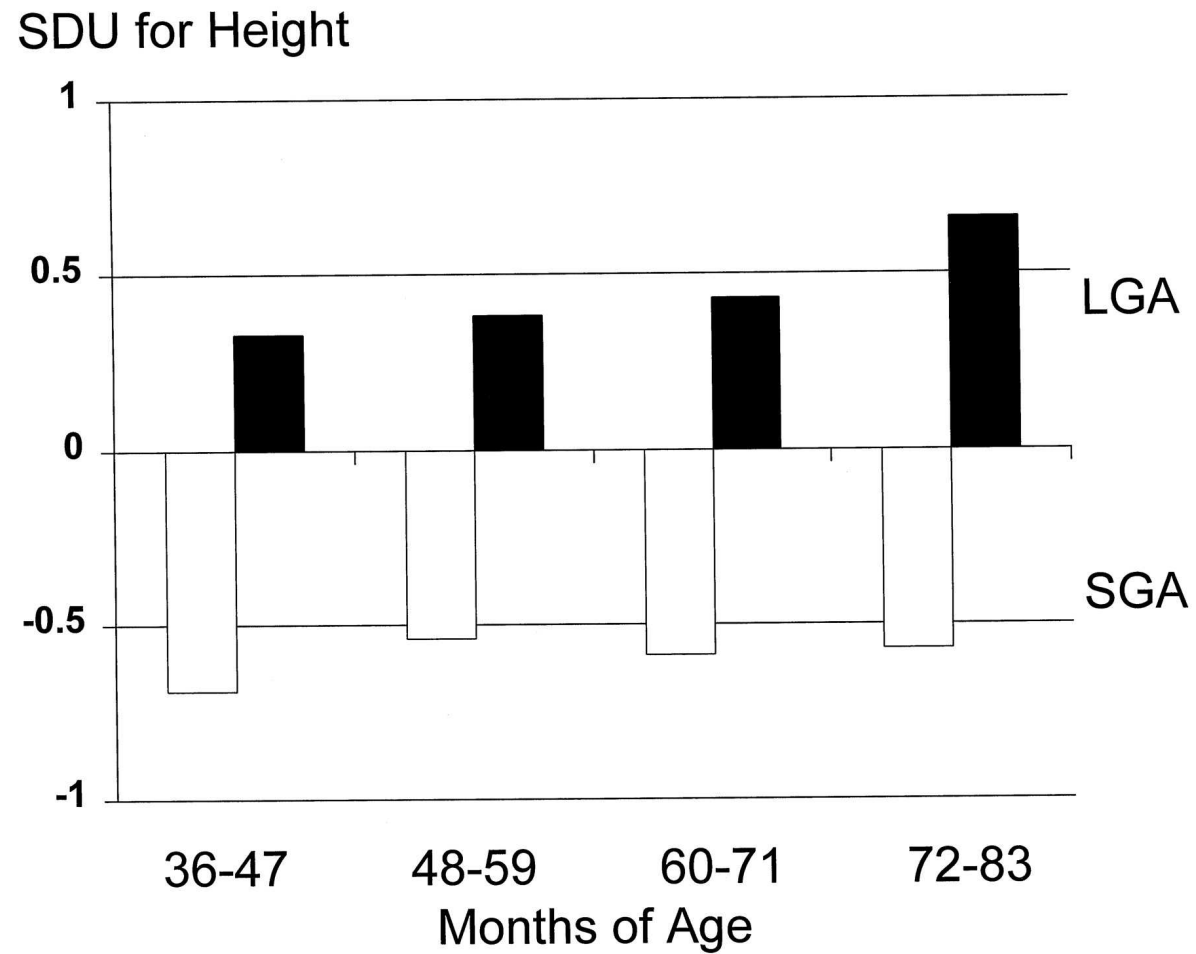
Aspectos conceptuales

Peso al nacer o RCIU?



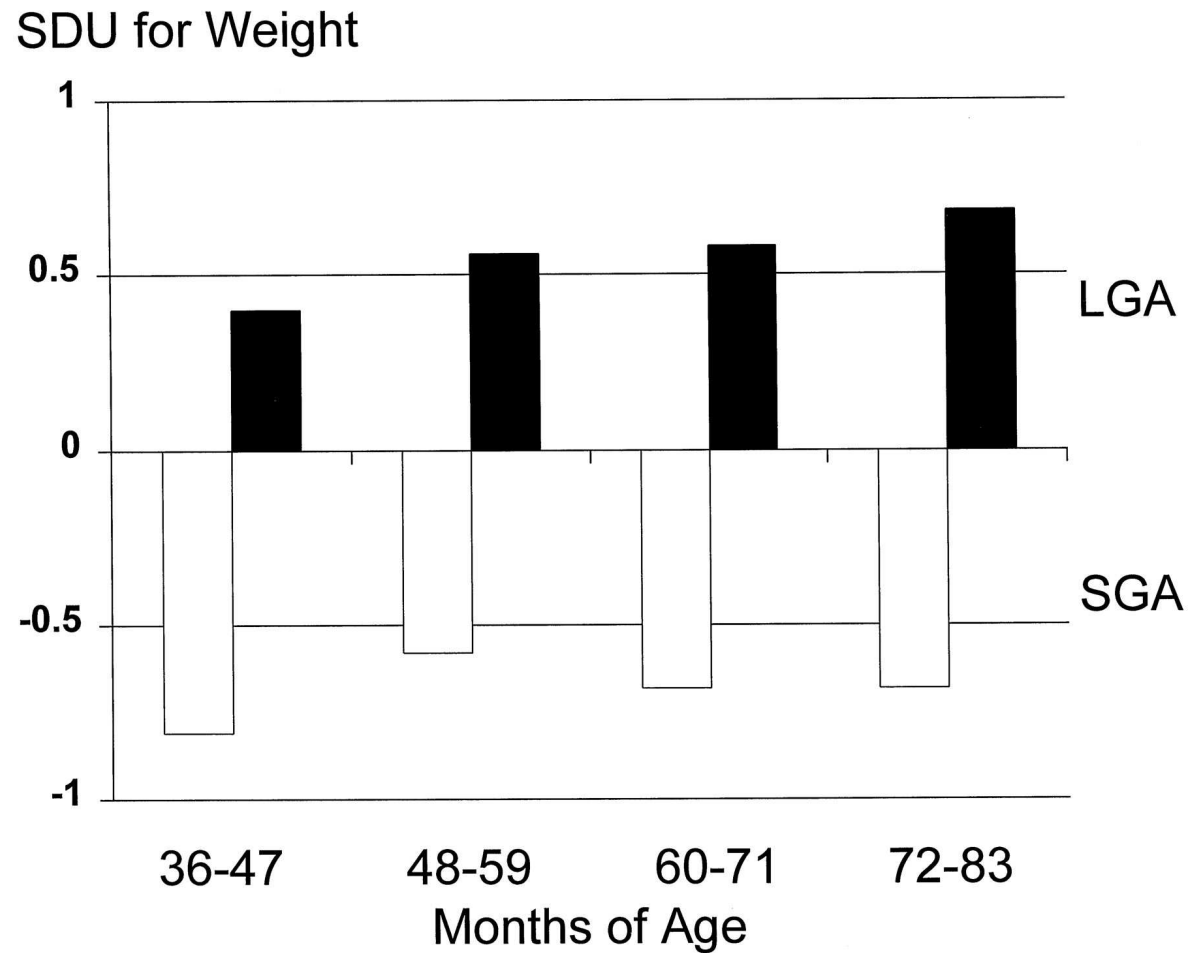
Harding JE et al. Int J Epidemiol 2001;30:15-23

Peso al nacer o RCIU?



Hediger, M. L. et al. Pediatrics 1999;104:33

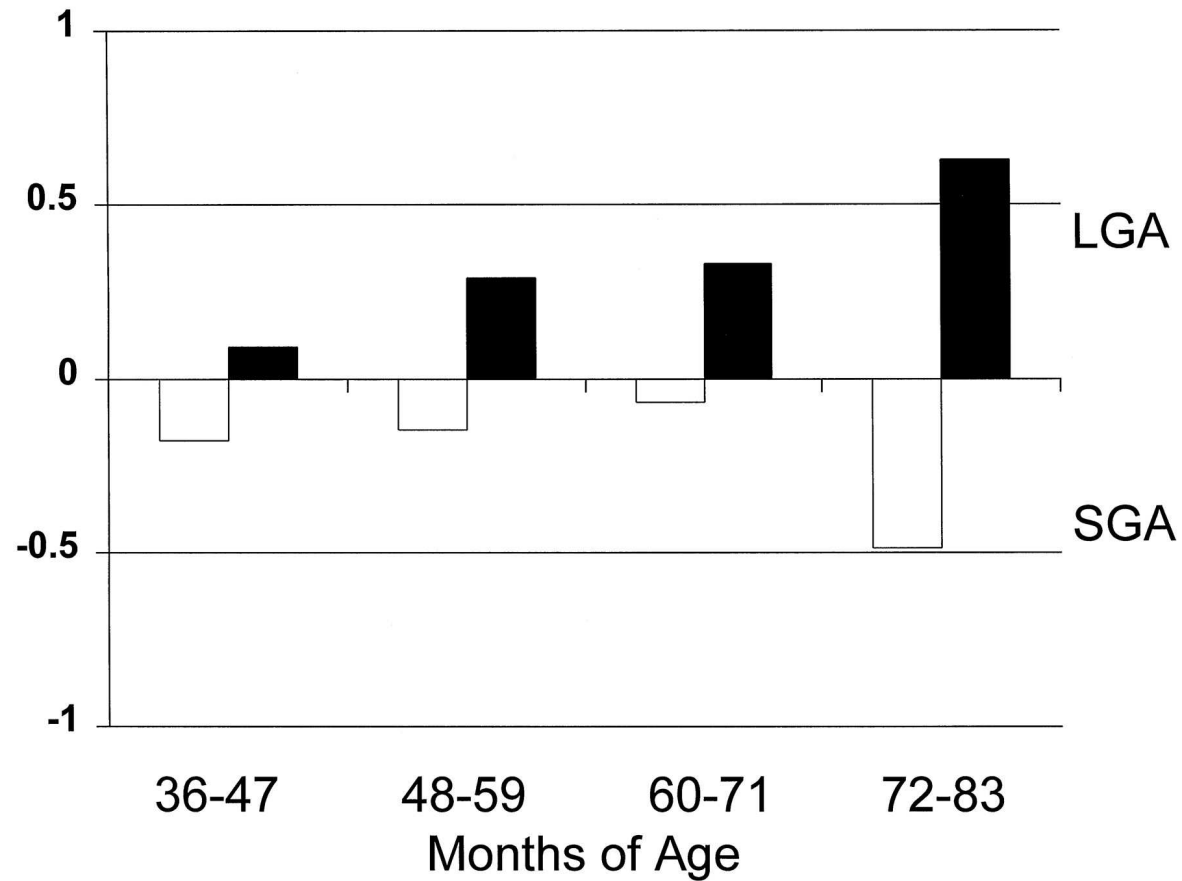
Peso al nacer o RCIU?



Hediger, M. L. et al. *Pediatrics* 1999;104:33

Peso al nacer o RCIU?

SDU for Triceps Skinfold



Hediger, M. L. et al. *Pediatrics* 1999;104:33

Peso al nacer o crecimiento postnatal?

	Growth		
	Catch-up	No change	Catch-down
Birth			
Weight SD scores	-0.53 (0.91)*	0.01 (0.86)	0.69 (0.96)
No	260	380	208
Length SD scores	-0.23 (0.98)*	0.08 (0.88)	0.55 (0.96)
No	231	318	171
Ponderal index (kg/m ³)	25.6 (2.2)*	26.5 (1.9)	27.7 (2.3)
No	231	318	171
Two years			
Weight SD scores	0.86 (0.89)*	0.04 (0.84)	-0.62 (0.89)
No	260	380	208
Height SD scores	0.22 (0.79)*	-0.13 (0.87)	-0.59 (0.95)
No	246	357	192
Body mass index SD scores	0.91 (0.94)*	0.12 (0.88)	-0.34 (0.94)
No	246	357	192
Five years			
Weight SD scores	0.87 (0.93)*	0.22 (0.87)	-0.29 (0.93)
No	260	380	208
Height SD scores	0.47 (0.80)*	0.13 (0.89)	-0.37 (0.98)
No	259	377	205
Body mass index SD scores	0.82 (1.01)*	0.19 (0.87)	-0.07 (0.86)
No	259	377	205
Mean (95% CI) percentage body fat	17.2 (16.6 to 17.7)*	15.8 (15.4 to 16.2)	14.7 (14.2 to 15.2)
No	199	333	173
Mean (95% CI) fat mass (kg)	3.6 (3.4 to 3.7)*	3.0 (2.9 to 3.1)	2.6 (2.5 to 2.8)
No	199	333	173
Mean (95% CI) waist circumference (cm)	54.6 (54.2 to 55.1)*	52.7 (52.3 to 53.0)	51.3 (50.9 to 51.8)
No	258	377	207

* P value for trend: <0.0005.

Ong K. et al. *BMJ* 2000;320:967-971

Peso al nacer o crecimiento postnatal?

	Growth		
	Catch-up	No change	Catch-down
Paternal details			
Height SD score	0.05 (0.92)*	-0.07 (0.95)	-0.15 (1.08)
No	199	268	145
Maternal details			
Height SD score	0.15 (1.01)	0.10 (1.03)	0.01 (1.11)
No	247	366	202
Body mass index SD score	0.29 (1.15)	0.15 (1.10)	0.34 (1.23)
No	237	355	193
Birth weight (kg)	3.20 (0.57)*	3.34 (0.59)	3.34 (0.53)
No	170	231	130
% (No) primiparous	66*** (165/250)	45.1 (167/370)	25.7 (52/202)
% (No) smoking in pregnancy	15.3 (39/255)	11.2 (42/375)	10.2 (21/206)
% (No) breast fed at 3 months	40.1* (101/252)	51.5 (188/365)	51.3 (102/199)

P value for trend: * <0.05 , ** <0.005 , *** <0.0005 .

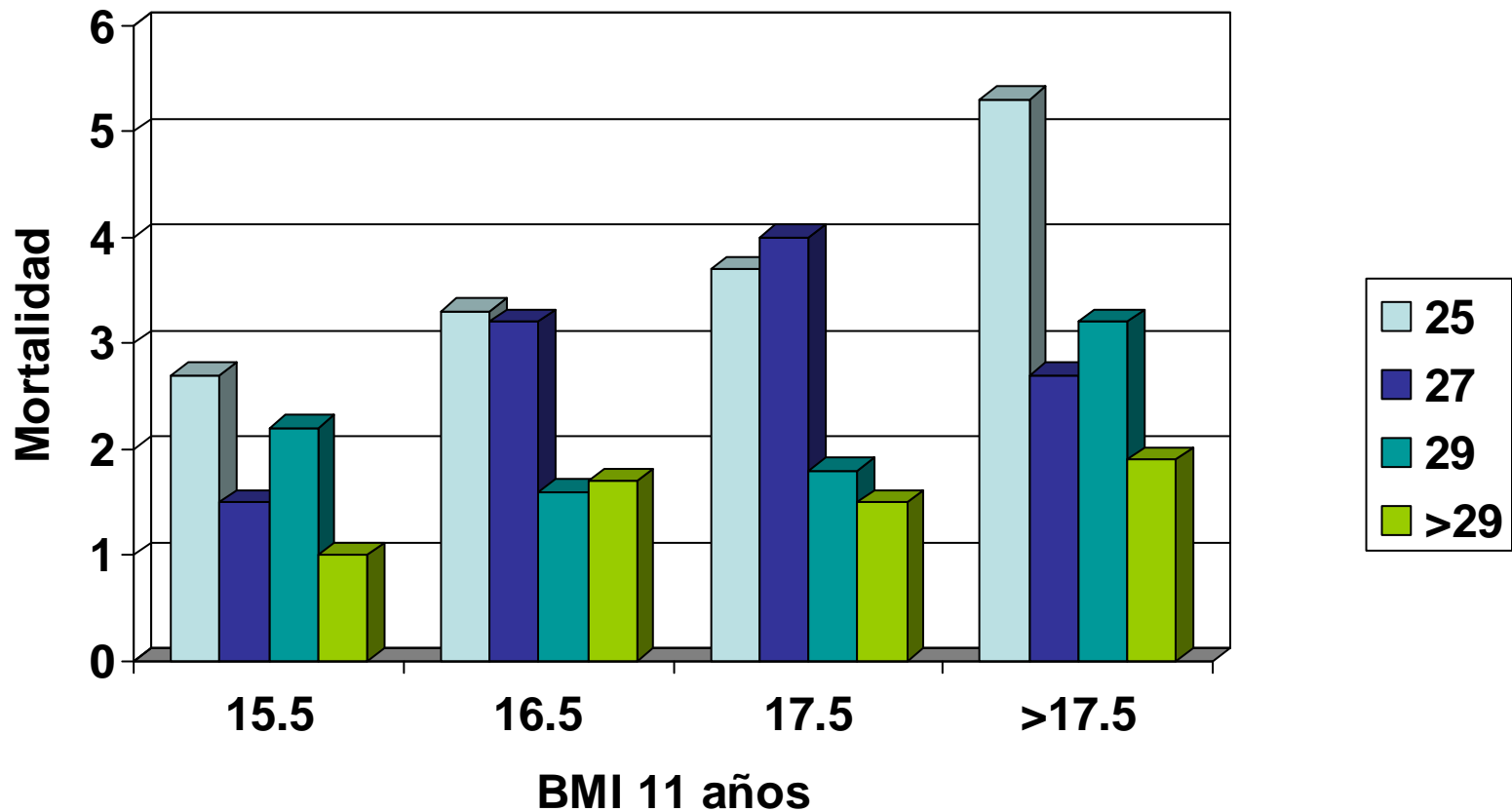
Peso al nacer o crecimiento postnatal?

	TF (n = 145)	EF (n = 151)	Breast-fed reference group (n = 175)
Weight (kg)			
Birth	2.60 ± 0.28	2.53 ± 0.30*	2.57 ± 0.29
Enrollment	2.57 ± 0.30	2.50 ± 0.30	2.51 ± 0.27
6 wk	3.86 ± 0.46	3.87 ± 0.48	3.91 ± 0.47
12 wk	5.08 ± 0.59	5.21 ± 0.69	5.11 ± 0.52
26 wk	7.08 ± 0.79	7.22 ± 0.85	7.04 ± 0.74
9 mo	8.23 ± 0.97 (126)	8.37 ± 0.96 (121)	8.24 ± 0.82 (148)
18 mo	10.09 ± 1.15 (122)	10.24 ± 1.14 (118)	10.49 ± 1.13* (139)
Length (cm)			
Enrollment	47.3 ± 2.1	47.0 ± 2.1	47.6 ± 1.9
6 wk	52.6 ± 1.9	52.7 ± 2.3	52.9 ± 2.8
12 wk	57.2 ± 2.0	57.3 ± 2.4	57.7 ± 2.0
26 wk	64.4 ± 2.6	65.4 ± 3.1	65.2 ± 2.2
9 mo	69.5 ± 2.9 (126)	70.5 ± 2.7 (121)	69.9 ± 2.3 (148)
18 mo	79.3 ± 3.2 (122)	80.1 ± 3.1 (118)	80.9 ± 2.2 (139)
OFC (cm)			
Enrollment	33.5 ± 1.2	33.2 ± 1.2	33.2 ± 1.1
6 wk	37.0 ± 1.3	37.0 ± 1.3	37.1 ± 1.1
12 wk	39.4 ± 1.3	39.5 ± 1.5	39.5 ± 1.1
26 wk	42.8 ± 1.4	42.9 ± 1.5	43.1 ± 1.4
9 mo	45.2 ± 1.5 (126)	45.3 ± 1.5 (121)	45.3 ± 1.3 (148)
18 mo	47.5 ± 1.5 (122)	47.8 ± 1.5 (118)	48.0 ± 1.42 (139)

1 ± SD; n in parentheses. OFC, occipitofrontal head circumference; TF, standard term formula; EF, nutr

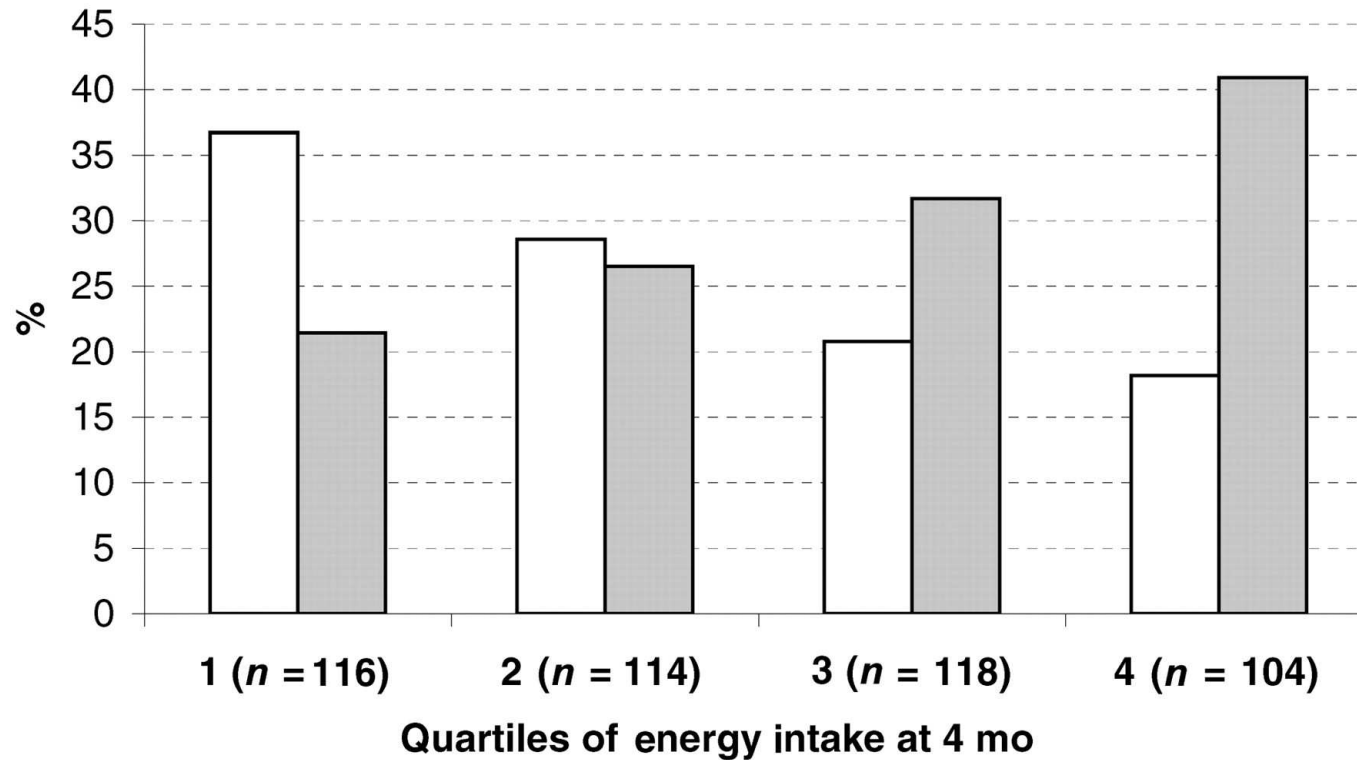
Fewtrell MS *Am J Clin Nutr* 2001;74:516–23.

Hazard ratios for death from coronary heart disease according to ponderal index at birth and body mass index at age 11 years, adjusted for length of gestation



Eriksson, JG et al. *BMJ* 1999;318:427-431

La ingesta energética a los 4 m se asocia a la forma de incremento ponderal en los primeros 2 años



Ong, K. K. et al. Pediatrics 2006;117:e503-e508

La ingesta energética a los 4 m se asocia a la forma de incremento ponderal en los primeros 2 años

Age, y	Formula- or Mixed-Fed		Breastfed	
	Mean \pm SE	P	Mean \pm SE	P
0–1	0.18 \pm 0.05	0.0005	-0.01 \pm 0.04	0.9
0–2	0.18 \pm 0.05	0.0004	-0.02 \pm 0.04	0.7
0–3	0.15 \pm 0.05	0.007	-0.02 \pm 0.04	0.6

Ong, K. K. et al. Pediatrics 2006;117:e503-e508

Cuán temprano es temprano?

TABLE 2

Crude and adjusted odds ratios (95% confidence intervals) of the dose dependent impact of breast feeding on being overweight or obese in children aged 5 or 6 in rural Bavaria (von Kries et al. 1999)

Period exclusively breast fed	Being overweight	
	Adjusted odds ratio ¹	Crude odds ratio
≤2 months (<i>n</i> = 2084)	0.89 (0.73–1.07)	0.87 (0.74–1.02)
3–5 months (<i>n</i> = 2052)	0.87 (0.72–1.05)	0.64 (0.53–0.76)
6–12 months (<i>n</i> = 863)	0.67 (0.49–0.91)	0.51 (0.38–0.67)
12 months (<i>n</i> = 121)	0.43 (0.17–1.07)	0.36 (0.16–0.82)
Ever breast fed (<i>n</i> = 5184)	0.79 (0.68–0.93)	0.70 (0.61–0.80)

¹ Odds ratios adjusted for level of parental education, maternal smoking during pregnancy, low birth weight, own bedroom, and butter consumption ≥3 times a week.

Cuán temprano es temprano?

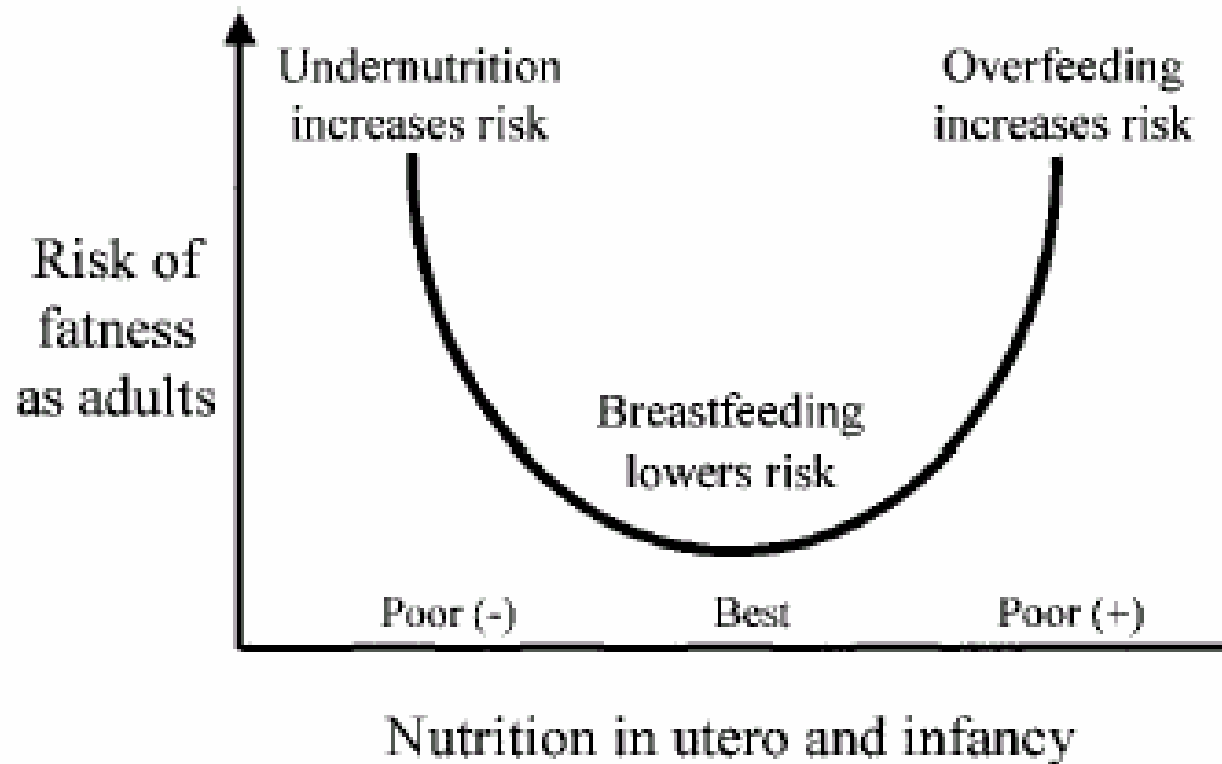
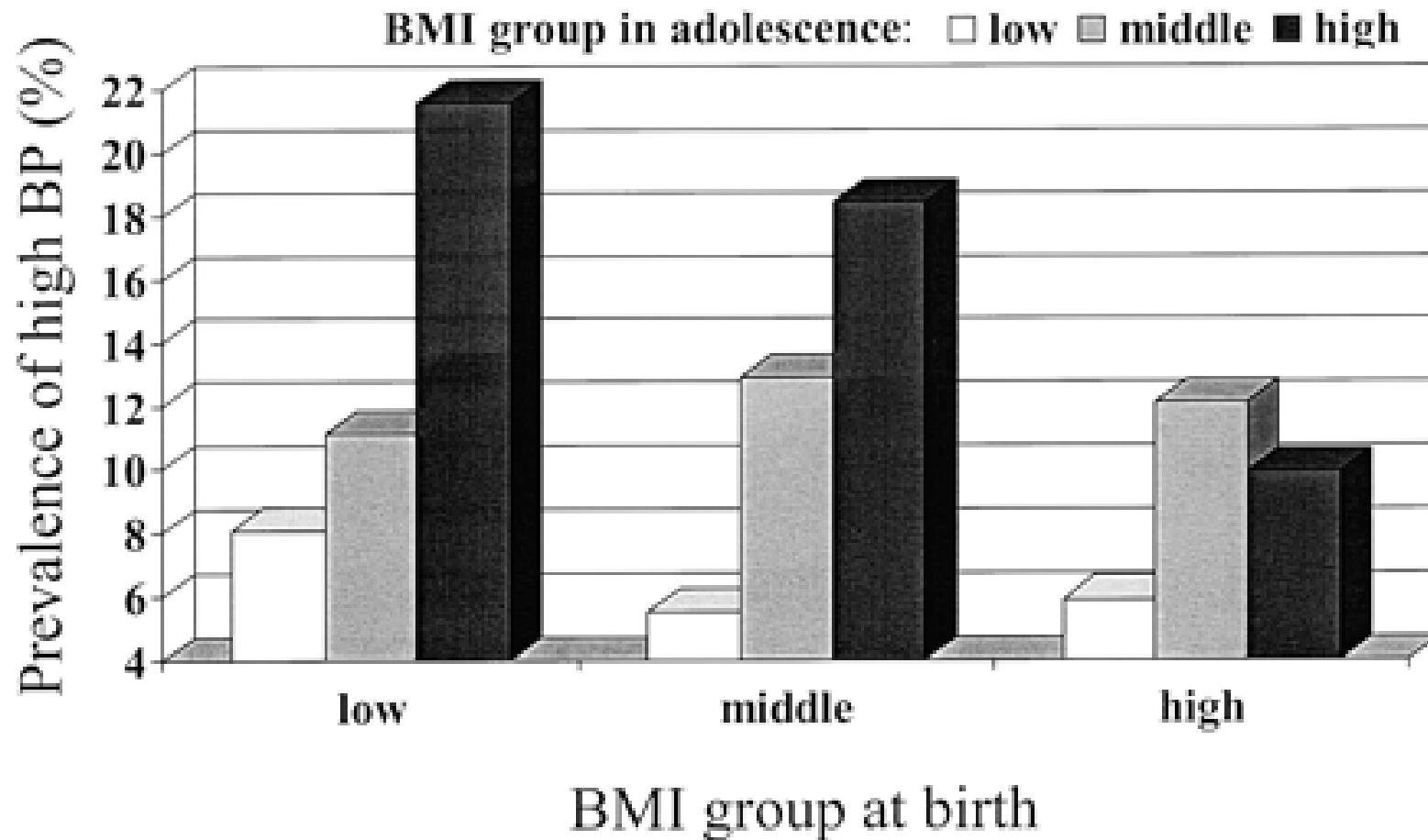


FIGURE 1 Hypotheses about early childhood nutrition and later adiposity.

Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity

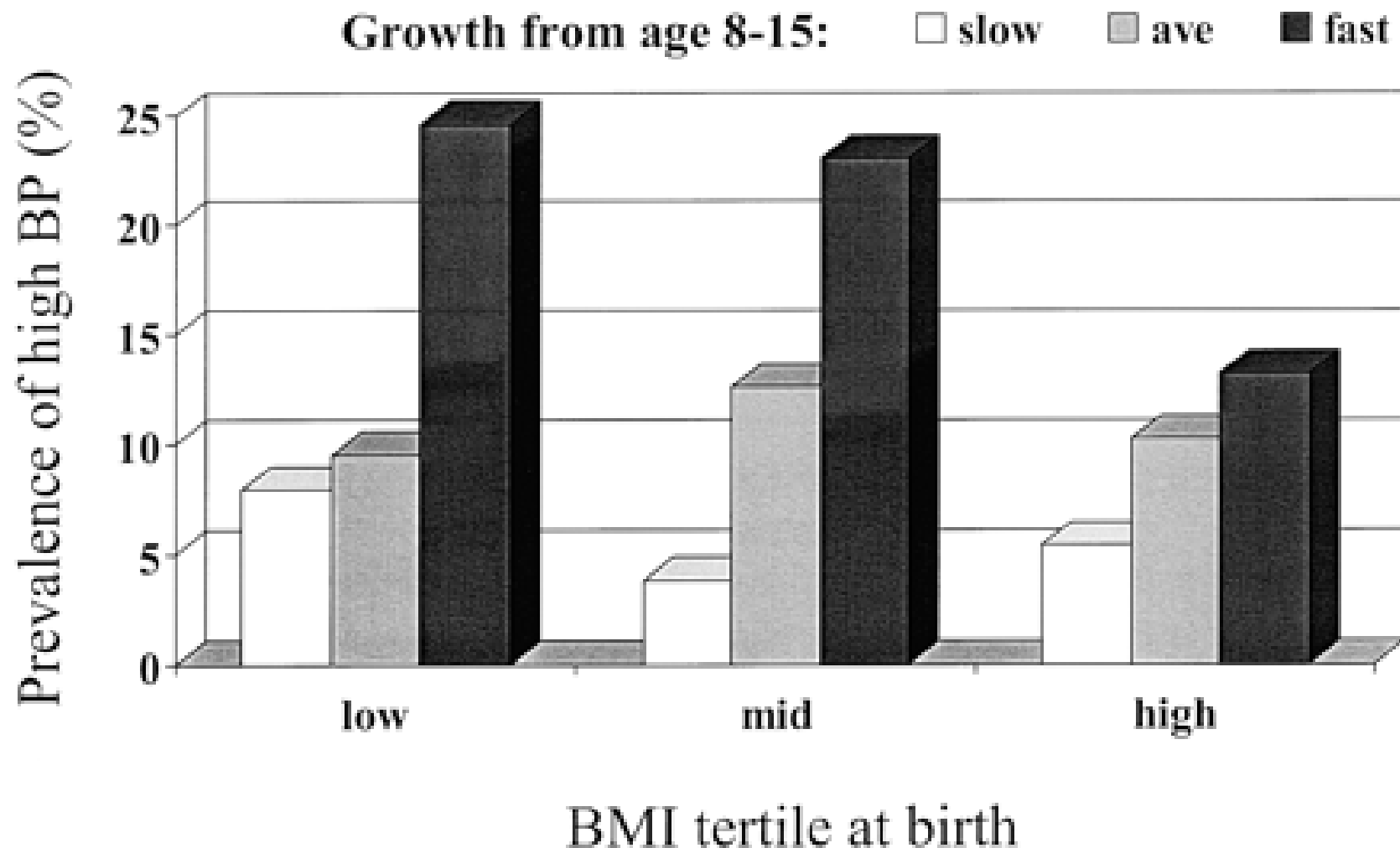
- Niños en el extremo superior de la distribución de peso o IMC, o con crecimiento acelerado durante la infancia, presentaban mayor riesgo de obesidad posterior
- Las estrategias de prevención de obesidad en infancia y edad adulta requieren considerar los factores tempranos asociados al crecimiento infantil.

Condiciones tempranas muestran efecto sinérgico al combinarse con factores más tardíos

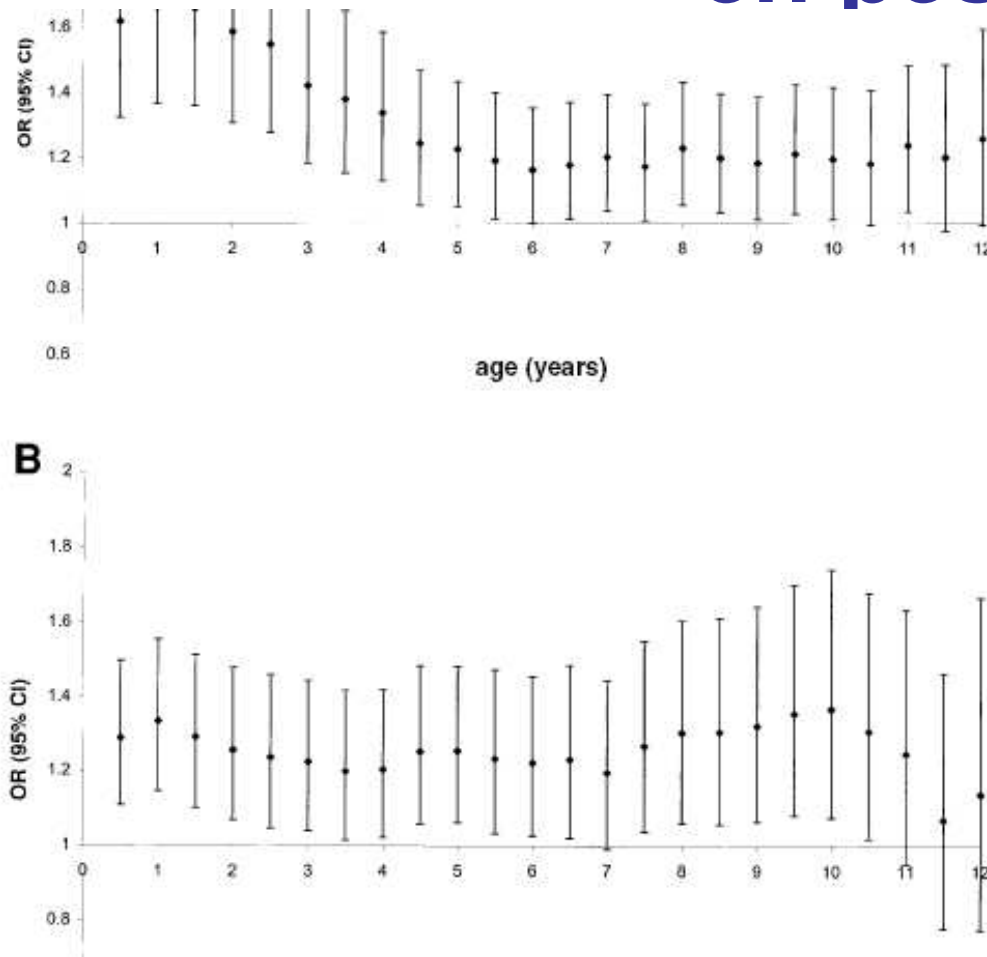


Adair L, Cole TJ. Hypertension. 2003;41:451-456.)

Condiciones tempranas muestran efecto sinérgico al combinarse con factores más tardíos

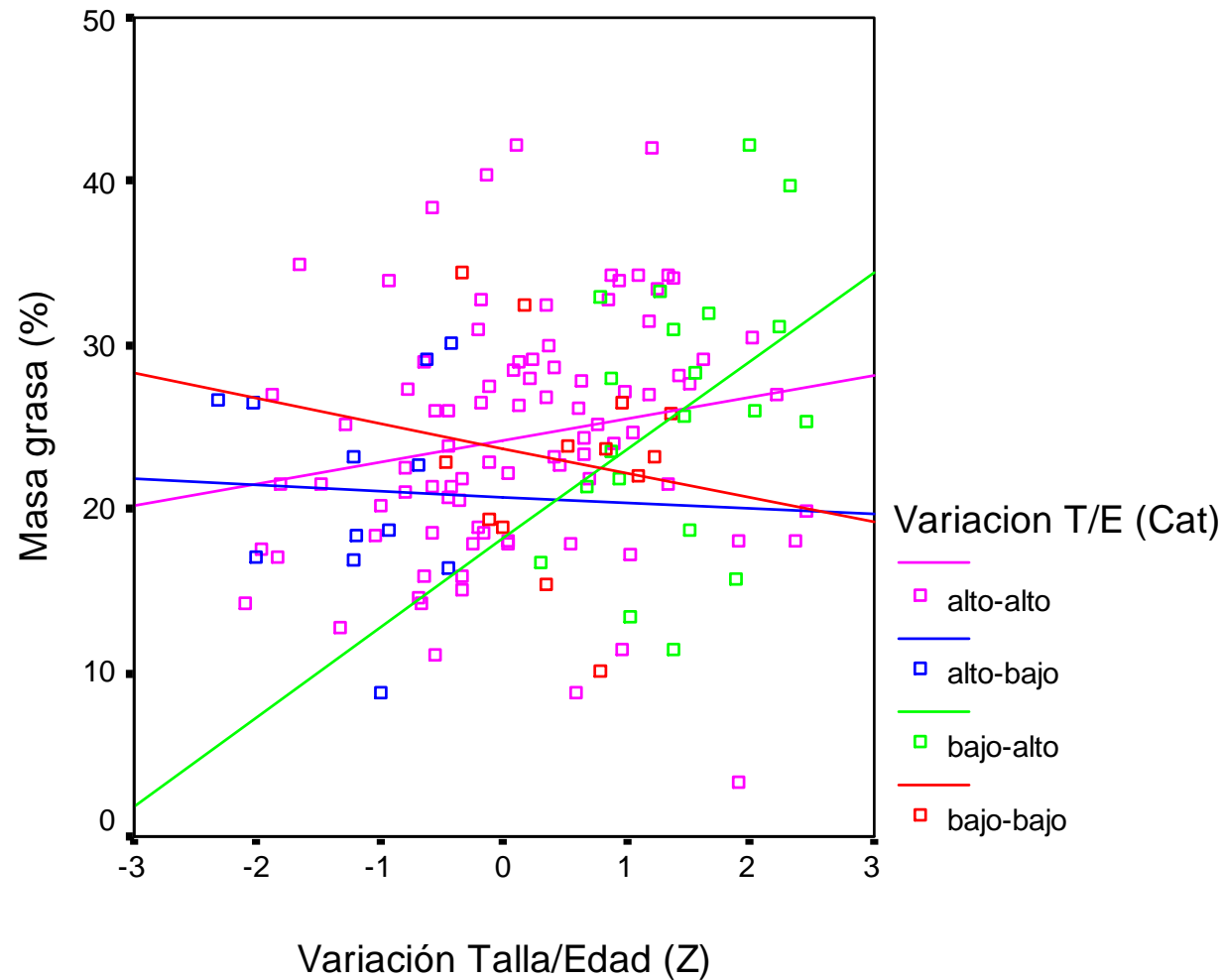


La frecuencia de diabetes se asocia igualmente a mayores incrementos en peso o talla

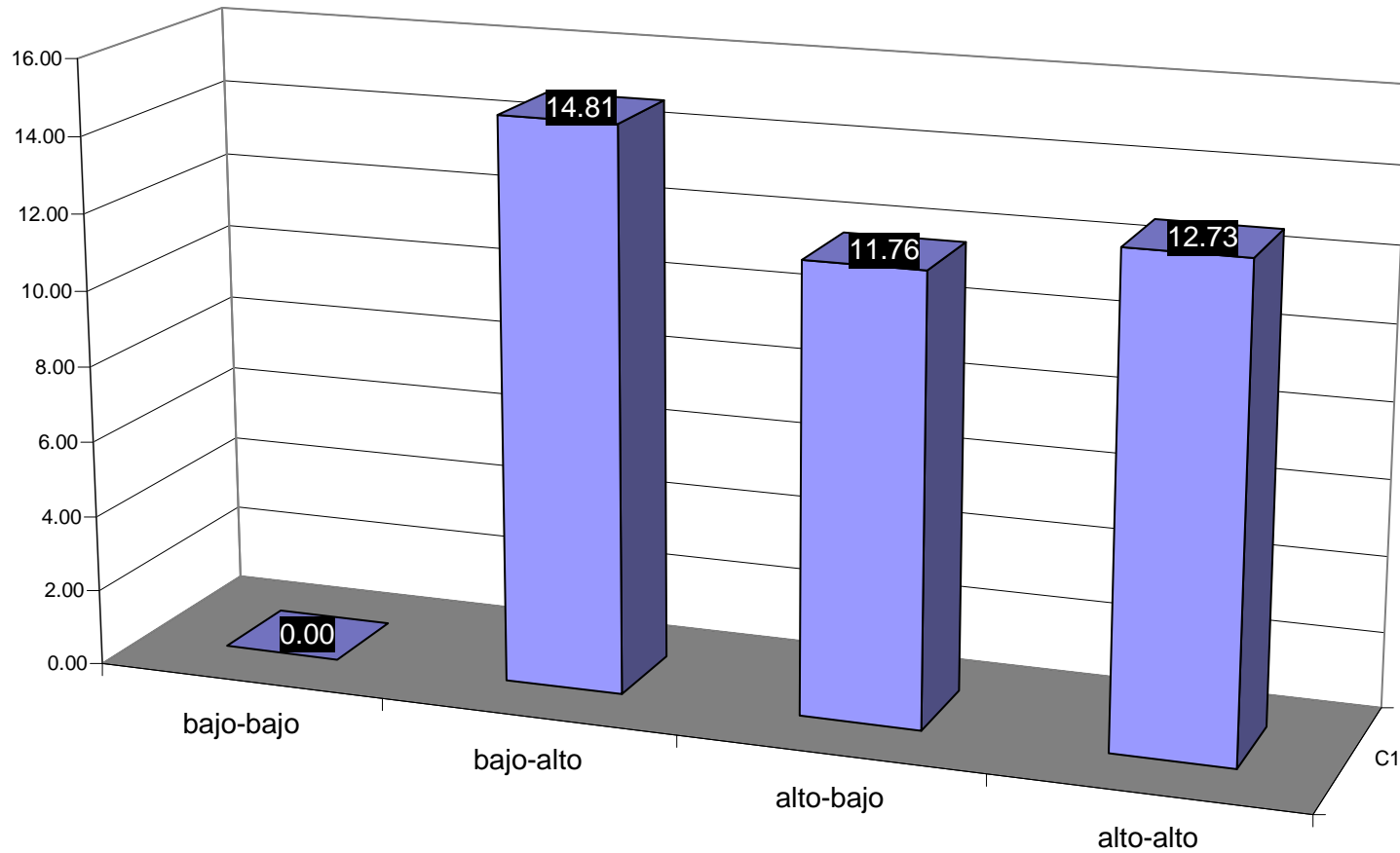


Hyppönen, E et al. *Diabetes Care* 23:1755–1760, 2000

Incrementos en talla en los primeros años se asocian a mayor contenido graso



Circunferencia de Cintura >Pc90 según variación en talla



La variación positiva en talla durante los primeros años implica mayor riesgo de obesidad en la edad escolar

	B	E.T.	Sig.	Exp(B)	I.C. 95.0% para EXP(B)	
					Inferior	Superior
"Delta T positivo"	1.61	0.74	0.03	5.02	1.19	21.23
T/E al año	0.19	0.10	0.07	1.21	0.99	1.47
P/T >2 al año	-0.68	0.83	0.41	0.51	0.10	2.59
MASCULI	-0.01	0.56	0.99	0.99	0.33	2.95
PN	0.00	0.00	0.27	1.00	1.00	1.00
Ant. Obesidad fiar	-18.83	6258.12	1.00	0.00	0.00	.
Constante	-4.87	2.02	0.02	0.01		

Ponderal index at birth and standardised mortality ratios for coronary heart disease according to placental weight among men born at term

Placental weight (kg)	No of men	Mean ponderal index (kg/m ³)	Standardised mortality ratio (No of deaths)
<=0.5	591	25.6	111 (52)
-0.6	992	26.7	98 (85)
-0.7	951	27.3	76 (64)
> 0.7	753	28.3	67 (44)
All	3287	27	86 (245)
P value for trend		<0.0001	0.004

Forsén T et al. *BMJ* 1997;315:837-840

“Programming” o “Imprinting” (flashlight and torch)

- “Programming”:
 - Lucas A. Human milk and infant feeding. In: Battaglia F, Boyd R, eds. Perinatal medicine. London: Butterworths, 1983:172–200.
 - Lucas A. Programming by early nutrition in man. In: Bock GR, Whelan J, eds. The childhood environment and adult disease. Chichester, United Kingdom: Wiley, 1991:38–55. (CIBA Foundation Symposium 156.)
- “Metabolic imprinting”
 - Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. Am J Clin Nutr 1999;69:179–97.

“Imprinting metabólico”

- Susceptibilidad limitada a periodos críticos
- Efecto persistente en el tiempo
- Resultados específicos y medibles

“Imprinting metabólico”

- Mecanismos
 - Estructura de los órganos
 - Alteraciones en la celularidad
 - Selección de clones
 - Remodulación apoptótica
 - Diferenciación metabólica

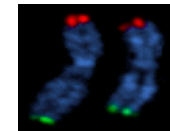
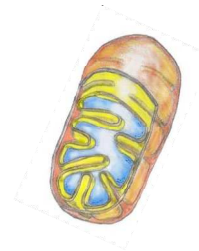
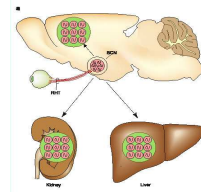
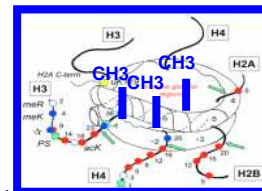
“Imprinting metabólico”

- La **epigenética** se refiere a los cambios reversibles de ADN que hace que unos genes se expresen o no dependiendo de condiciones exteriores.
- La **herencia epigenética** resulta de la transmisión de secuencias de información no-ADN a través de la meiosis o mitosis,
- la información epigenética modula la expresión de los genes sin alterar la secuencia de ADN. Los patrones de metilación de ADN son los mejores estudiados y entendidos como marcadores de fenómenos epigenéticos.

“Imprinting metabólico”

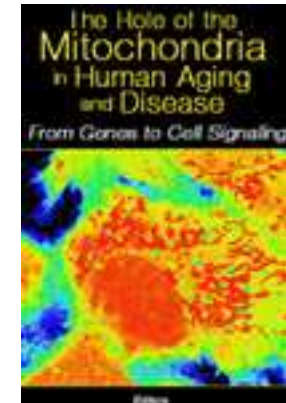
Epigenética

Condiciones
pre
gestacionales



“Imprinting metabólico”

- **Mitochondria-Based Model for Fetal Origin of Adult Disease and Insulin Resistance.**
**HONG KYU LEE, KYONG SOO PARK^a,
YOUNG MIN CHO^a, YUN YONG LEE^b AND
YOUNGMI KIM PAK^c**



-
- Post-weaning diet affects genomic imprinting at the insulin-like growth factor 2 (*Igf2*) locus
 - These results indicate that post-weaning diet can permanently affect expression of *Igf2*, suggesting that childhood diet could contribute to *IGF2* LOI in humans

- **Transposable Elements: Targets for Early Nutritional Effects on Epigenetic Gene Regulation**
Robert A. Waterland and Randy L. Jirtle

- Los resultados evidencian que la suplementación en animales de experimentación con ácido fólico y vitamina B12, altera el fenotipo de las crías via metilación de CpG.
- Las observaciones sugieren que la suplementación dietaria, puede significar efectos deletereos en la regulación de la regulación genética.

Principales observaciones

- Se avanza en la teoría a partir de observaciones alcanzadas mediante estudios
 - Ecológicos
 - Epidemiológicos
 - Experimentales
 - **Nivel funcional**
 - **Celular**
 - **genética**



Implicancias de los conceptos

- Cuál es el PN deseado?
- En cuánto es posible alcanzarlo?
- Cuál sería su efecto
 - Joseph y Kramer: incrementos en 100g permitirán descensos entre 1,9% y 2,5% en mortalidad por ECV
- Cuáles serían los potenciales riesgos?
- Nutrición fetal o nutrición temprana?

Implicancias de los conceptos

- Si el efecto del crecimiento es más importante, cuáles deberían ser las recomendaciones?
- Si las influencias son múltiples, cuáles son los periodos más críticos?
- A la luz de las observaciones, cuál es el enfoque más adecuado?

Teorías y paradigmas en la ciencia

- Ciencia madura avanza por paradigmas y revoluciones
- En una ciencia, un paradigma es raramente un objeto para renovación, es un objeto para una mayor articulación y especificación
- Focos para la investigación científica
 - Exactitud, confirmación y depuración