



SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA
Dirección de Congresos y Eventos



38º Congreso Argentino de Pediatría



- Curso DOHaD para Pediatras
- Origen temprano de las enfermedades

***El concepto DOHaD y los mil días:
oportunidades para la prevención***



DOHaD Society
International Society for Developmental
Origins of Health and Disease
Capítulo Ibero-Americano

Claudio Solana
claudiosolana@gmail.com

Enfermedades no Transmisibles (ENT)



En términos de muertes atribuibles, el principal factor de riesgo metabólico es el aumento de la presión arterial (al que se atribuyen el 19% de las muertes a nivel mundial), seguido por el sobrepeso, la obesidad y el aumento de la glucosa y lípidos sanguíneos (DOHaD)



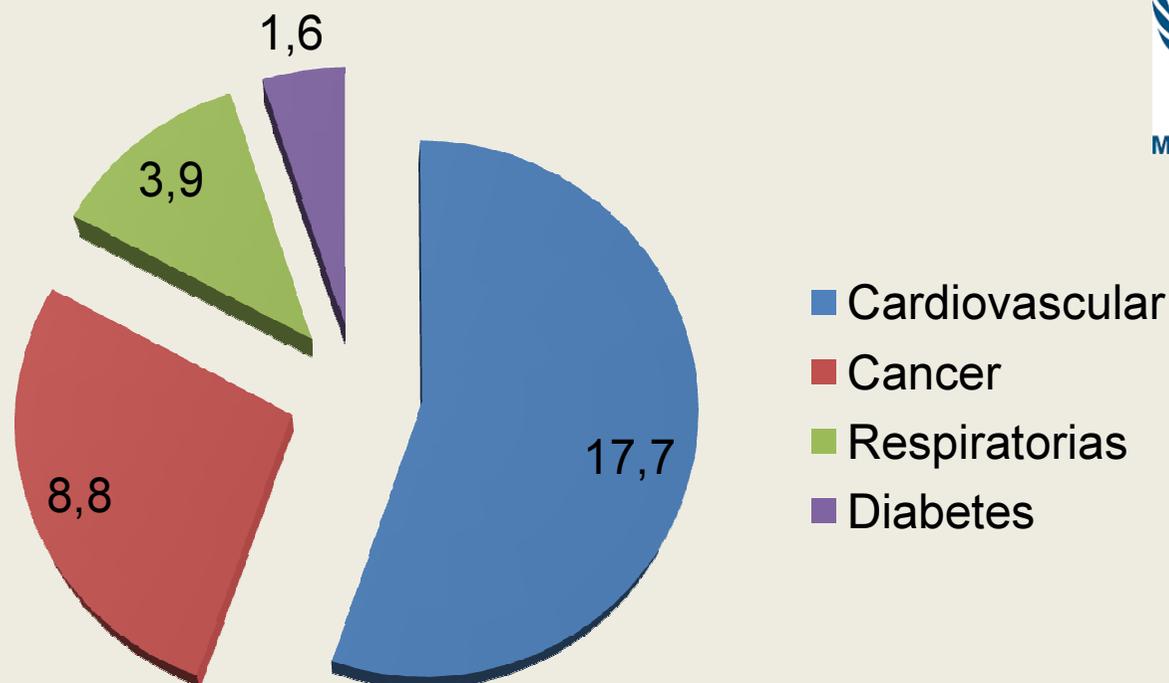
Enfermedades no Transmisibles (ENT)

- Las ENT son causa de muerte de más de 40 millones de personas por año (70% de todas las muertes).
- Más del 50% de las muertes por ENT se deben a enfermedades cardiovasculares.
- El 85% de las muertes por ENT se producen en países de medianos y bajos ingresos.
- El 25% de las muertes por ENT se producen en personas menores de 60 años. El 80% de estas muertes “prematuras” ocurren en países de medianos y bajos ingresos.

Principales causas de muerte por ENT

millones de personas por año – OMS 2017

80% de las muertes por ENT en el mundo



Principales causas de Muerte Argentina - OMS 2014

Mortalidad proporcional (% del total de muertes, todas las edades, ambos sexos)*

Afecciones transmisibles. Lesiones



Muertes “prematuras”:
La probabilidad de morir entre los 30 y los 70 años debido a las 4 ENT principales es del 17% en Argentina.

crónicas 7% Cánceres 21%

Total de muertes: 314,000

Se calcula que las ENT son la causa del 81% del total de las muertes.

Enfermedades no Transmisibles (ENT)



- El patrón de distribución demográfica de enfermedades metabólicas y cardiovasculares esta cambiando rápidamente afectando actualmente a 1 de cada 6 personas de mas de 20 años a nivel mundial.
- Se observa una tendencia creciente a producirse en personas que habitan países de medianos y bajos ingresos.

“Enfermedades de la Civilización”

Enfermedades no Transmisibles (ENT)

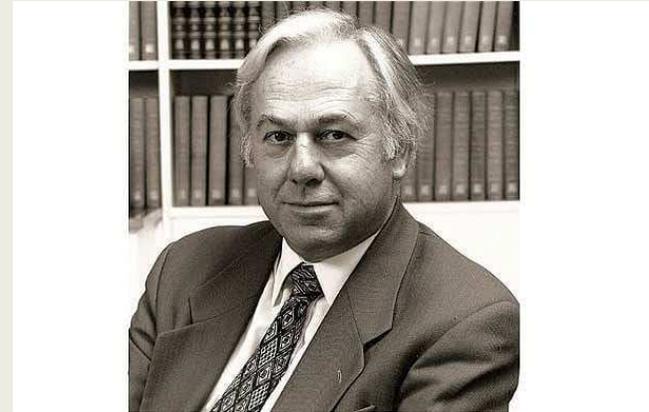


- 300 millones de personas son obesas a nivel mundial, mientras que 155 millones de niños en edad escolar son obesos o tienen sobrepeso.
- Se observan tendencias similares en otras enfermedades no comunicables como osteoporosis, atopías, algunas formas de cáncer y función cognitiva.

Origen temprano de las ENT

- A comienzos de los 1970s el endocrinólogo Günter Dörner propuso que las condiciones previas y cercanas al nacimiento estaban relacionadas a riesgo posterior de aterosclerosis y obesidad y que la diabetes gestacional era un factor de riesgo para padecer diabetes mellitus posteriormente.
- Dörner también introdujo el término 'programming' (*die Programmierung*) en el sentido que actualmente se utiliza.

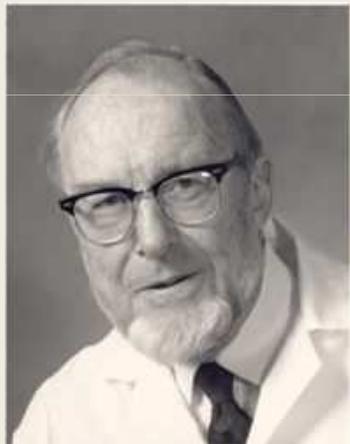
Concepto DOHaD



- En 1986, David Barker, epidemiólogo de la Univ. de Southampton, reportó una correlación entre la distribución geográfica de la mortalidad infantil y el riesgo de enfermedad cardiovascular en la adultez en el Reino Unido.
- En 1988, un grupo sueco reportó que el bajo peso al nacer era un factor de riesgo significativo para ulterior hipertensión arterial.

Concepto DOHaD

- En 1992, David Barker y Nicholas Hales ofrecieron una alternativa de desarrollo diferente a la hipótesis de “*genotipo ahorrador (thrifty genotype)*” de James V. Neel



1962: Neel publica su hipótesis sobre un genotipo ahorrador para diabetes y obesidad.

- Barker y Hales construyeron el concepto de “*negociaciones o intercambios (trade-offs)*”.

Concepto DOHaD

- De acuerdo a su modelo original, el feto bajo circunstancias difíciles *negocia* crecimiento por supervivencia in-utero, pero con el costo de padecer luego consecuencias metabólicas adversas.
- Este modelo fue el inicio del concepto no génico de las ENT: la hipótesis de Baker sobre *el origen fetal de las enfermedades del adulto*.

Limitaciones de la Hipótesis de Baker

- 1. Ubicó al crecimiento fetal como la vía causal.
- 2. Asumió que los cambios en el desarrollo estaban siempre inducidos por señales de deprivación.
- 3. Requería la presencia de un severo insulto o estrés al feto.
- No tomó en cuenta eventos post natales e incluso no advirtió la importancia de los períodos peri y aún pre concepcionales.

Concepto DOHaD actual

- Desde comienzo de los años 2000, investigadores como Bateson, Gluckman, Hanson y otros concibieron un nuevo modelo evolutivo.
- El embrión, feto y niño extrae información del medio ambiente y ajusta su trayectoria de desarrollo de acuerdo a ello, pero al hacerlo puede sufrir de consecuencias a largo plazo.
- DOHaD es una manifestación del proceso normal de plasticidad del desarrollo.

Concepto DOHaD actual

- Este modelo actual incluye no solo aspectos de privación de nutrientes, sino también de excesos.
- En décadas recientes, hubo un dramático aumento en el acceso a alimentos en países desarrollados, con un incremento consecuente de obesidad materna y diabetes.

Concepto DOHaD actual

- No todas las adaptaciones se producen durante la vida embrionaria o fetal, deprivaciones o excesos nutricionales en los primeros años post natales tienen efectos a largo plazo.

Concepto DOHaD actual

- La plasticidad tiene un alto costo energético y por lo tanto está limitado en general a etapas precoces del desarrollo.
- Las evidencias experimentales y clínicas sugieren que esta fase de plasticidad se extiende desde la concepción hasta los dos o tal vez tres años post natales: **Los 1000 días**

Concepto DOHaD actual

- De esta forma, de la teoría inicial de Baker y el Origen Fetal de las Enfermedades del Adulto pasamos al Origen en el Desarrollo de la Salud y la Enfermedad:

Fetal Origins of Adult Disease (FOAD) es ahora Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)



Concepto DOHaD actual



- La exposición a un ambiente intra uterino desfavorable, la desnutrición pre pero también post natal y la sobre alimentación en períodos sensibles del desarrollo conducen a largo plazo a ENT como:
- Enfermedad cardiovascular
- Obesidad
- Diabetes tipo II
- Osteoporosis
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Depresión

Concepto DOHaD actual

¿Cómo algo que actúa en el comienzo de la vida puede tener consecuencias que se manifiesta en el medio o al final de la vida?

- Hay cada vez mas evidencia que procesos epigenéticos explican una gran cantidad de los efectos DOHaD.



Epigenética y DOHaD



- Los procesos epigenéticos son claves para la diferenciación celular y la plasticidad del desarrollo.
- Pueden afectar la expresión de genes asociados con vías regulatorias metabólicas y endócrinas a lo largo de toda la vida.
- No se conocen los mecanismos específicos mediante los cuales las células y tejidos sensan el medio ambiente para producir procesos epigenéticos adaptativos.

Epigenética



- La regulación de los genes es controlada por tres mecanismos epigenéticos diferentes:

Modificación de las Histonas

Metilación del ADN

MicroARN

Epigenética



Modificación de las Histonas:

Las histonas son complejos proteicos que empaquetan al ADN, no solo para protegerlo sino dependiendo de su localización espacial para que se manifiesten o no, al permitir su acceso o no a regiones promotoras de transcripción.

Metilación

Acetilación

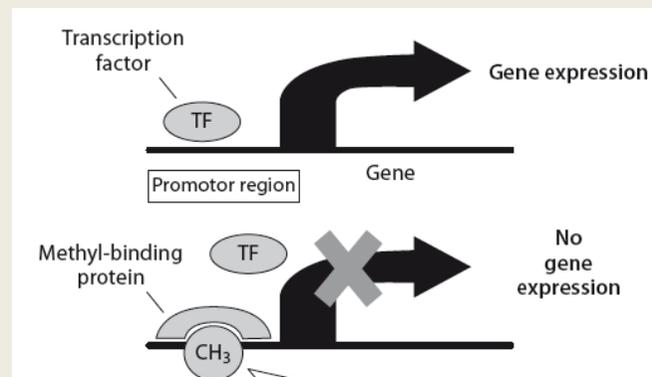
Simple fosforilación

Epigenética



Metilación del ADN:

La metilación de regiones promotoras de transcripción de genes específicos es una forma eficiente de inhibir su expresión. Requiere de una maquinaria enzimática compleja.



Epigenética



MicroARN:

Son pequeñas moléculas de ARN no codificante que regula genes codificantes.

Hay mas de 100.000 descriptos actualmente y actúan regulando al menos un tercio de los genes.

miARNs pueden ingresar al organismo en forma exógena (LH – alimentos)

Epigenética



- Estos cambios en la expresión génica post ADN pueden ser reversibles o permanentes, por ejemplo mediante metilación o demetilación de histonas.
- Son importantes para la diferenciación celular y de tejidos o adaptativos ante estímulos externos.
- No afectan la estructura del ADN.
- Pueden ser heredables durante la mitosis y pasar de generación en generación.

Los 1000 días

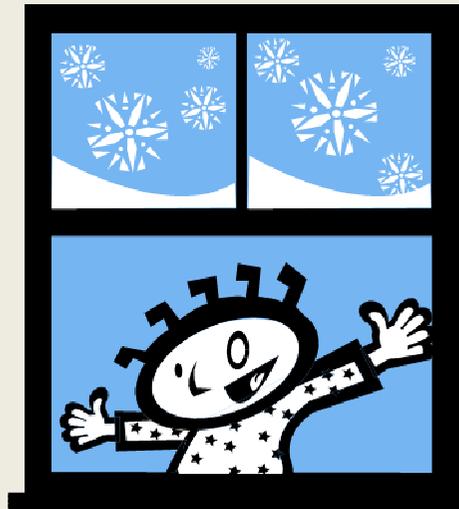


- Gestación (270) + 2 años (365+365): 1000 días claves
- Los efectos más perniciosos de la desnutrición se producen durante el embarazo y los dos primeros años de vida.
- Las consecuencias para la salud, el desarrollo cerebral, la inteligencia, las posibilidades de beneficiarse de la educación y la productividad son en gran medida irreversibles (capital humano).

Los 1000 días



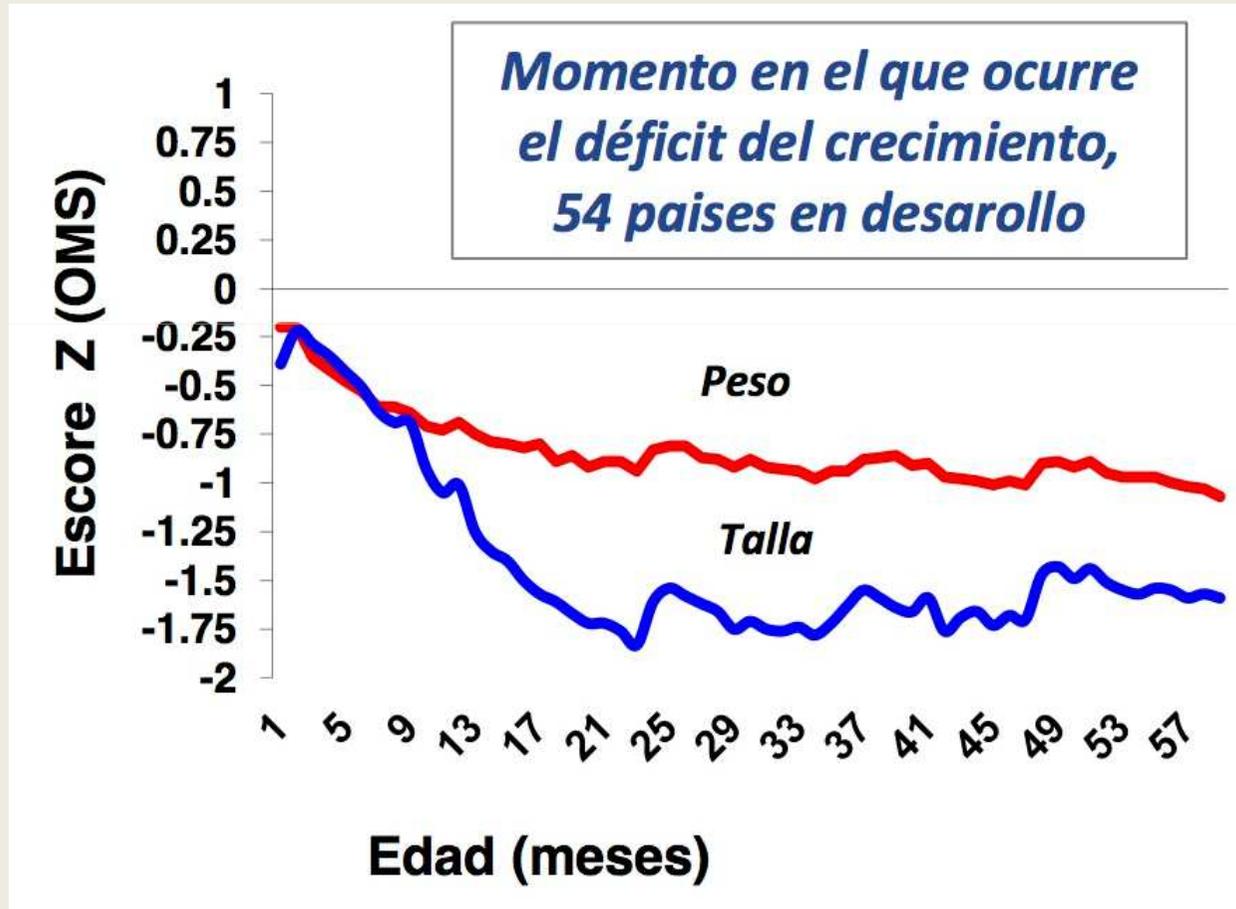
- Esta etapa de la vida ha sido descrita como una ventana de oportunidades para la implementación de intervenciones con impacto en todo el ciclo vital y aún en generaciones futuras.



Los 1000 días

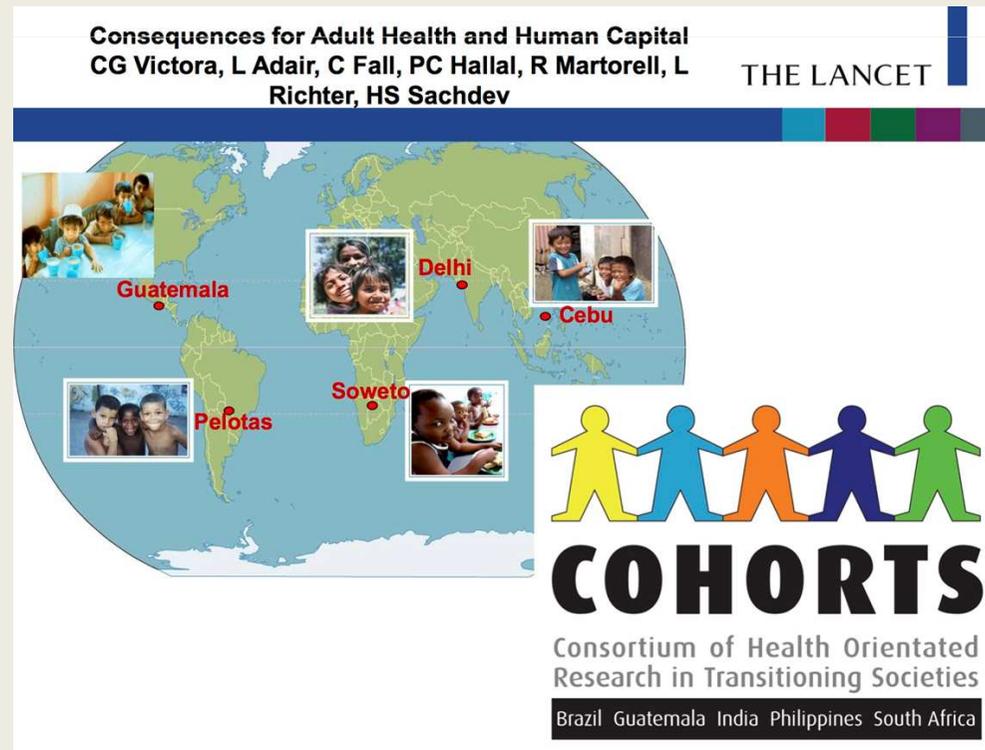


Resumen ejecutivo de la serie de 2008

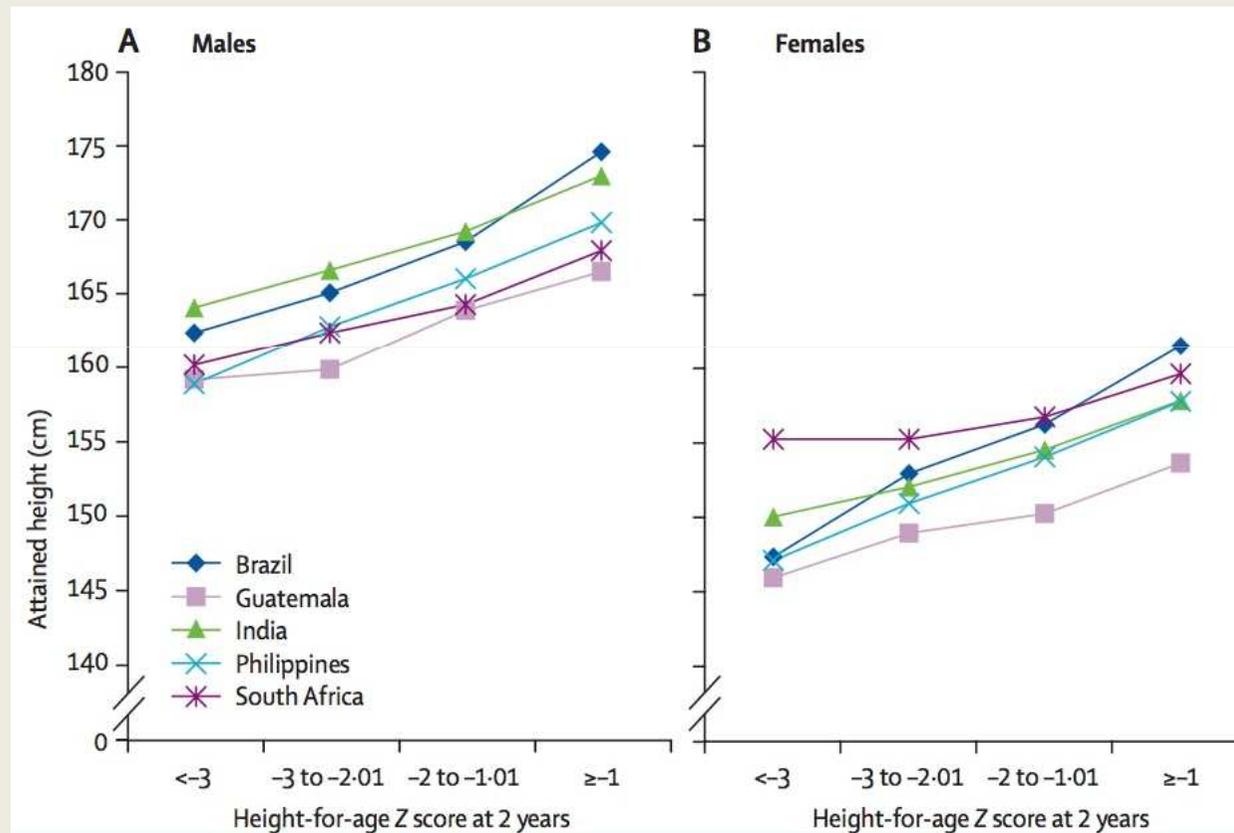


Los 1000 días

- En el año 2006 se conformó un grupo de estudio sobre cohortes de Guatemala, Sudáfrica, Nueva Delhi (India), Filipinas y Pelotas (Brasil):
- Consorcio denominado COHORTS

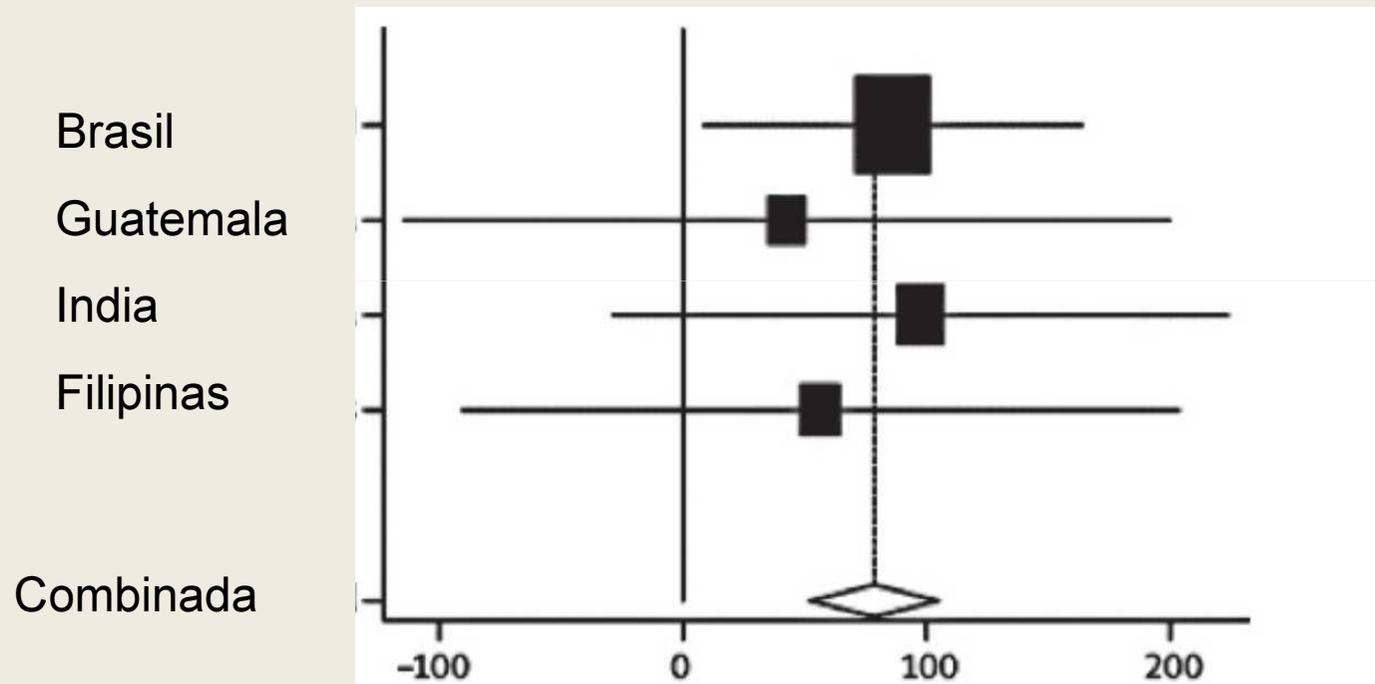


Relación talla-edad a los 2 años y estatura adulta



+ 1 puntuación Z a los 2 años = 3,2 cm más altos en la edad adulta
Victoria et al., *Lancet* 2008 Ajustado para factores de confusión

Peso al nacer (PN) de la siguiente generación según el puntaje Z de talla/edad a los 2 años



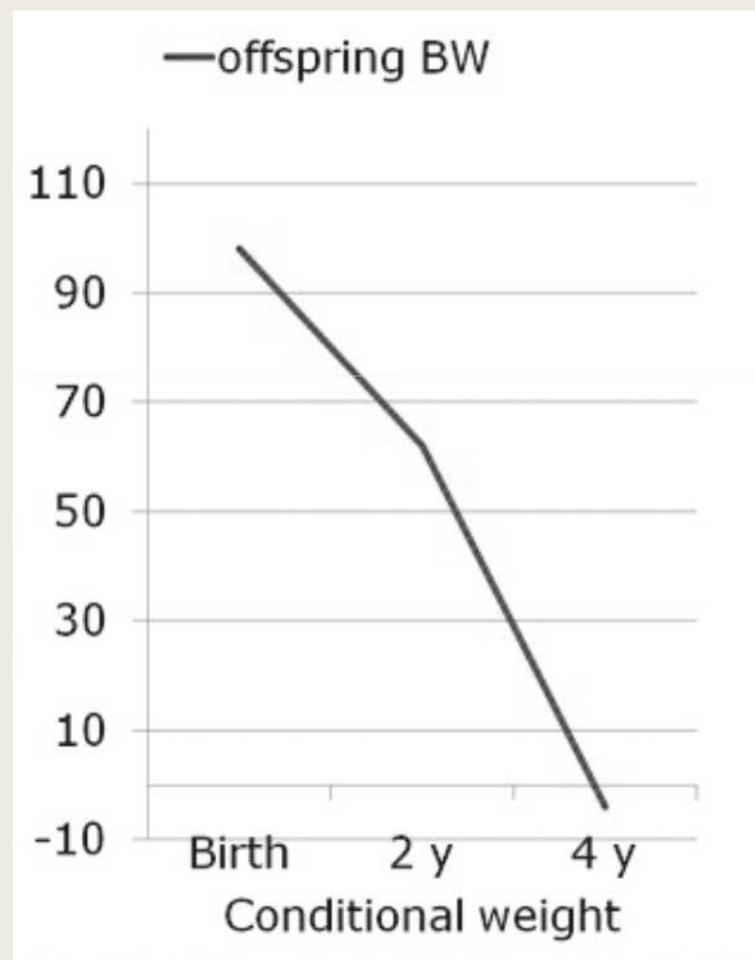
La media del cambio de peso del primer hijo
+ 1 puntuación Z a los 2 años = + 80 g en el PN del descendiente

Victora et al., *Lancet* 2008 Ajustado para factores de confusión

Peso al nacer de la siguiente generación (Pelotas, Brasil)

Efecto sobre el peso al nacer de la siguiente generación

- El PN y la ganancia de peso en los 2 primeros años de vida aumenta el PN de la siguiente generación.
- La ganancia de peso después de los 2 años no tiene efecto alguno.



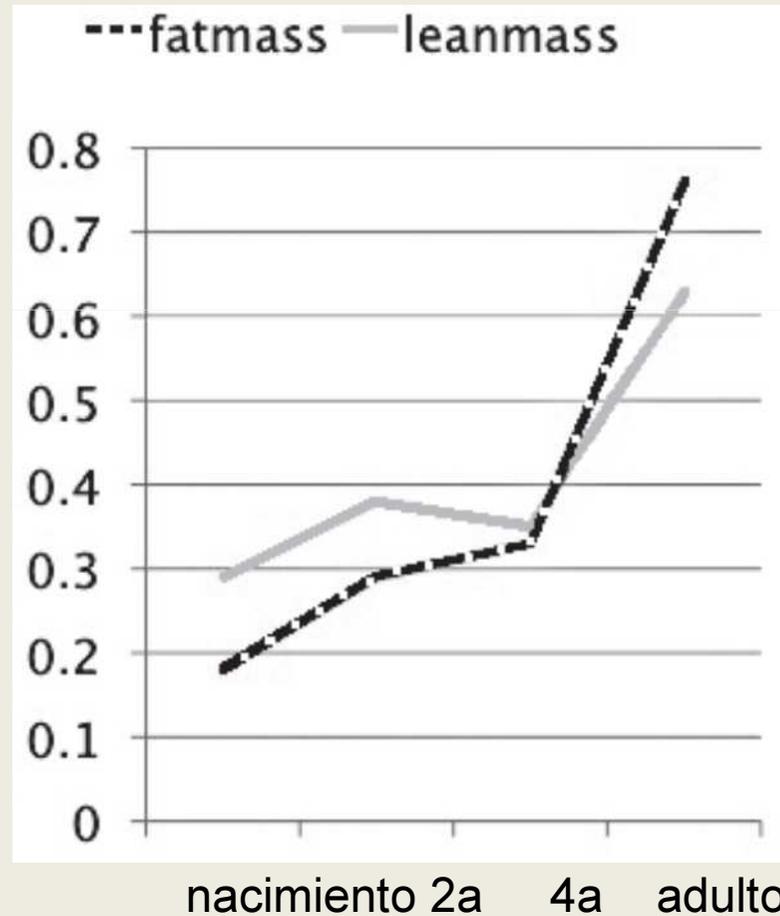
Hallazgos sobre los factores de riesgo para enfermedades crónicas

Efecto sobre el IMC

La ganancia de peso en cualquier rango de edad está asociado con el IMC, pero:

- La ganancia precoz de peso contribuye principalmente para la masa corporal magra.
- La ganancia tardía de peso contribuye para la masa corporal grasa.

Puntuación Z de peso adulto por
puntuación Z de peso temprano



Ganancia de peso precoz en países de ingresos bajos y capital humano

Capital Humano: CI, Años de Estudio e Ingresos anuales

Algo similar sucede con el peso de nacimiento:

Un estudio en gemelares, mostró que una diferencia de peso al nacer de 1 Kg menos resultó en un 18,6% menos de ingresos en la vida adulta

Behrman JR y col. Rev Econ Stat. 2004; 86, 586–601.

Los 1000 días



- El mayor PN y mas rápida ganancia condicional de peso en los primeros 2 años tienen poca relación con riesgo de enfermedades cardiometabólicas en la adultez, por el contrario aumenta la masa magra.
- Ganancia rápida de peso relativo después de los 2 años se asoció mas con masa grasa en la adultez y riesgo de presión sanguínea elevada y de trastorno disglucémicos.

Los 1000 días



- Un crecimiento lineal rápido en los primeros dos años se asoció con mayor estatura en la edad adulta y mas años de escolaridad.
- Una ganancia de peso rápida después de los dos años tiene poco beneficio en el capital humano y luego de la niñez media se asocia con importante aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular alejado.

Los 1000 días



Lograr patrones de crecimiento apropiados en etapas tempranas de la vida producirán menos desnutrición, mayor capital humano y menor riesgo de obesidad y enfermedades no comunicables en la adultez.

Los 1000 días



- Medidas sencillas, económicas y efectivas:
 - Control oportuno y efectivo durante el embarazo.
 - Suplementación nutricional.
 - Promover la lactancia materna
 - Incorporar una alimentación complementaria adecuada
 - Prevenir y tratar las deficiencias de hierro, vit. A y zinc
 - Tratar oportunamente a los niños que desaceleran su crecimiento apoyando la tarea de las madres

Los 1000 días



Impacto sobre ingreso de la intervención nutricional del estudio del INCAP, Guatemala 1969-77

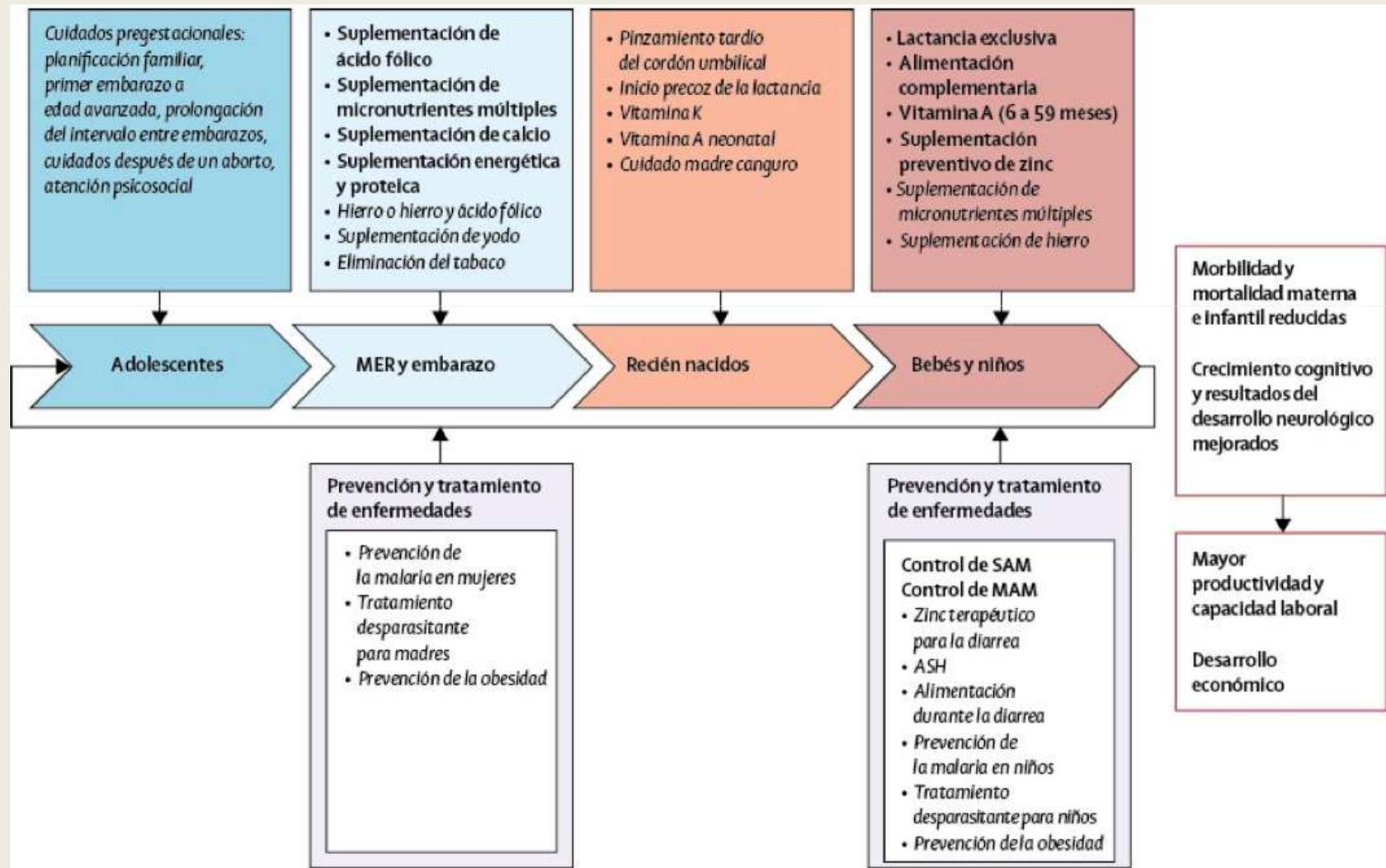


La suplementación nutricional mejoró el pago por hora en un 46% y el sueldo anual en \$ 914, pero solo en niños que lo recibieron en los primeros 3 años de vida

Hoddinott, Maluccio, Behrman, Flores and Martorell. Effect of a nutrition intervention during early childhood on economic productivity in Guatemalan adults (The Lancet, 2008).

Intervenciones a lo largo del ciclo de vida

Zulfiqar A Bhutta y col. - Lancet 2013





CONCLUSIONES

- La baja estatura, el bajo índice de masa corporal y la carencia de vitaminas y minerales durante el embarazo contribuyen a la morbilidad y mortalidad materna, la restricción en el crecimiento fetal, la mortalidad infantil y el retraso en el crecimiento y el desarrollo.



CONCLUSIONES

- El retraso en el crecimiento durante los dos primeros años de vida afecta a 165 millones de niños que tienen un riesgo elevado de mortalidad, déficit cognitivo y mayor riesgo de padecer obesidad en la adultez y enfermedades crónicas no transmisibles.

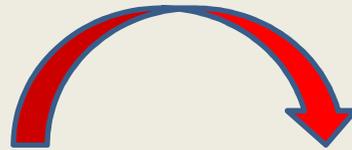


CONCLUSIONES

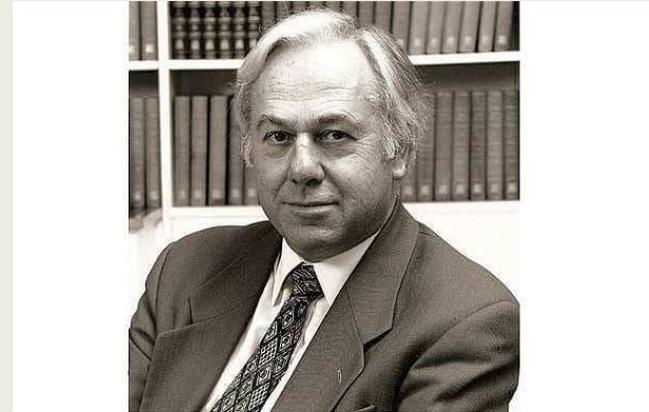
Los niños con retardo de crecimiento en los primeros 1000 días y que después aumentan de peso rápidamente tienen mayor riesgo de tener presión arterial alta, diabetes y enfermedades metabólicas y cardiovasculares

Los 1000 días: una ventana de oportunidades

DOHaD: Que haya más H_s y menos D_s



Concepto DOHaD



- "Las próximas generaciones no tienen que sufrir de enfermedad cardíaca ni osteoporosis. Estas enfermedades no están condicionadas por el genoma humano. Apenas existían hace 100 años. Son enfermedades innecesarias. Podemos prevenirlas si tenemos la voluntad de hacerlo."

D.B. (1938-2013)

¡¡¡GRACIAS!!!



PRESIDENCIA
REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY



#beatNCDs

**CONFERENCIA
MUNDIAL DE LA
OMS SOBRE LAS ENT**

Montevideo, Uruguay 18-20 de Octubre de 2017