Gestación, un periodo clave

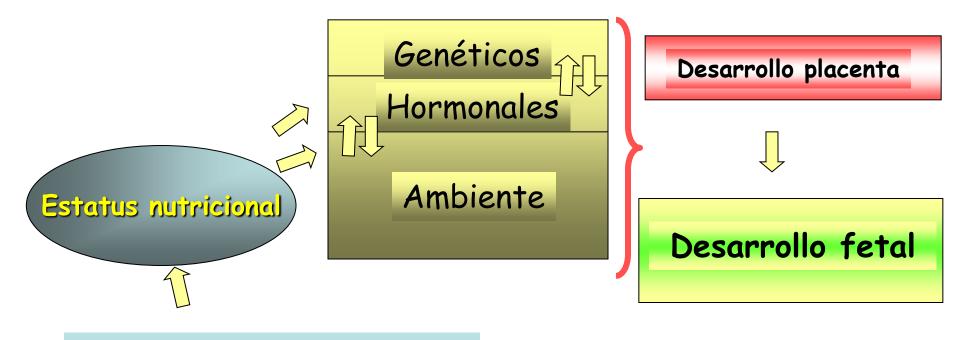
II Curso Avanzado sobre Inmunonutrición

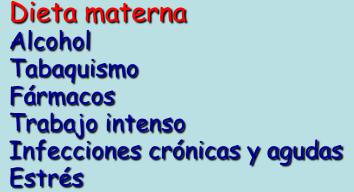
RANF. 4-7 de junio de 2018

Francisco J Sánchez-Muniz

Académico de Número de la RANF Catedrático de Nutrición. Facultad de Farmacia Universidad Complutense frasan@ucm.es

Desarrollo Fetal







Poca ganancia de peso en gestación, fetos pequeños. Mucha ganancia, fetos grandes

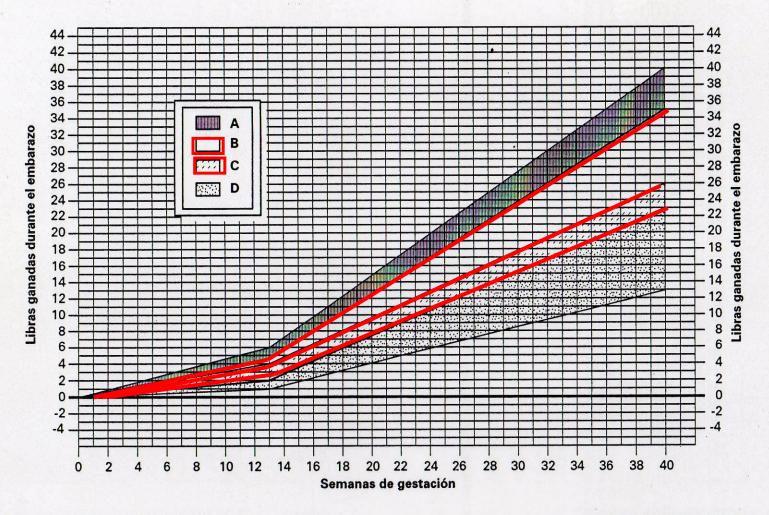
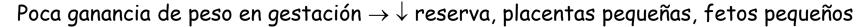
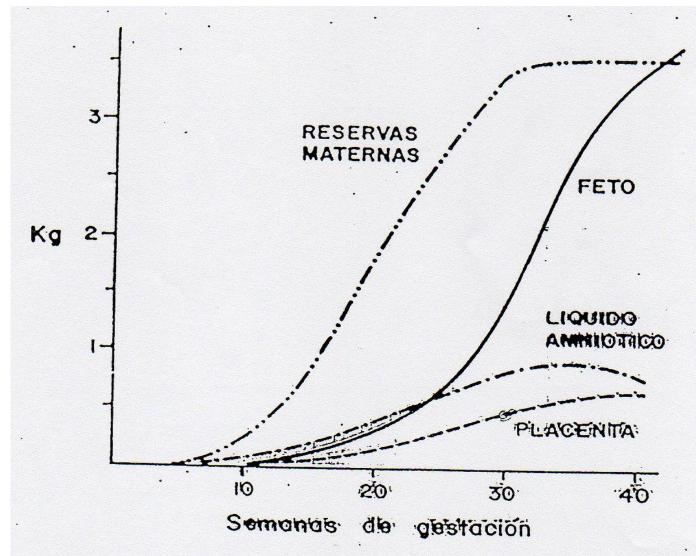


Fig. 7-2. Las mujeres de peso normal antes del embarazo procurarán un aumento de peso en el rango B-C (11.3 a 15.8 kg) durante la gestación. Las mujeres con peso subnormal deberán lograr un aumento en el rango A-B (12.7 a 18 kg). Las mujeres con sobrepeso antes del embarazo deberán procurar un aumento en el rango D (6.8 a 11.3 kg).





Ganancia de peso durante la gestación en la mujer. Adaptado de las referencias 1 y 5.

Nutrición Histiotrófica



Ambiente Dotación genética

Hiperplasia/Hipertrofia
Esbozos órganos y
tejidos
Viabilidad nuevo ser
Programación uterina

Ambiente Expresión génica

Nutrición

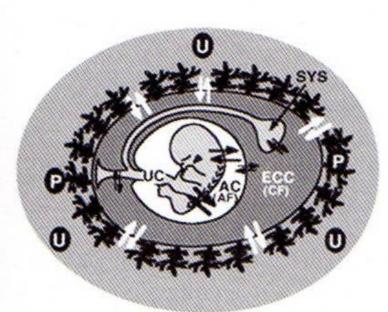
Hipertrofia/ Hiperplasia

Desarrollo y maduración Programación Metabólica

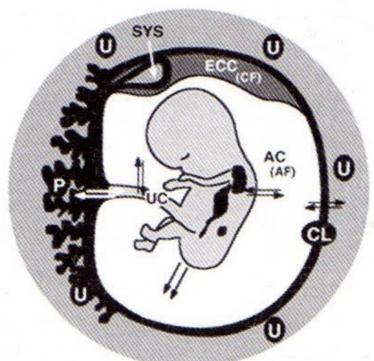
RANF. II Inmunonutrición. 2018

A 1er trimestre

B 2do trimestre



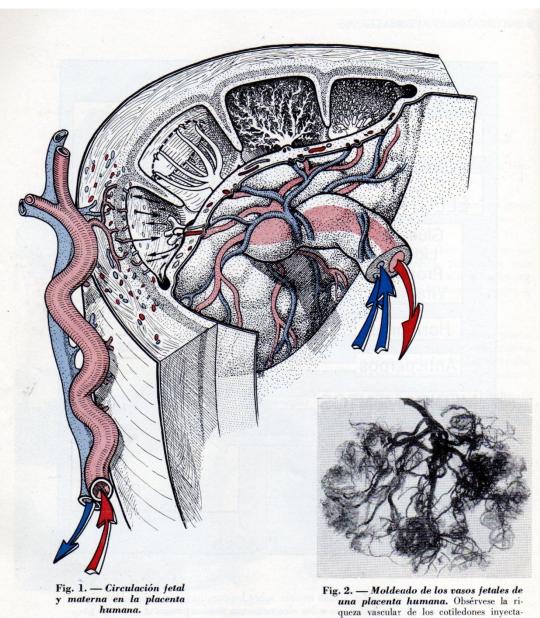
A. El feto rodeado de dos cavidades: La cavidad interna o cavidad amniótica (AC) contiene al feto y está llena de líquido amniótico, y la más externa o cavidad celómica (ECC) y separa al feto y cavidad amniótica de la placenta (P). Contiene el saco vitelino (SYS) que está conectado directamente con el cordón umbilical (UC) y desde allí con el tracto digestivo y circulación fetal. La ECC durante el 1er trimestre del embarazo contiene líquido celómico (CF) que es un ultrafiltrado del suero materno que contiene componentes específicos producidos por la placenta y el SYS. Transferencia de Inmunoglobulinas y quizás células inmunocompetentes y microbiota. Este líquido es una extensión líquida fisiológica de la placenta primitiva y actúa de reservorio de los nutrientes que necesita el feto. La membrana que separa el líquido celómico (CF) del amniótico (AC) es permeable y constituye otra vía de acceso de los componentes del CF para el feto, mayoritariamente por la piel. Pero además la AC recibe los productos de desecho fetal.

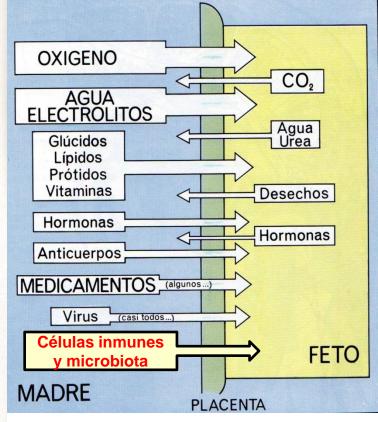


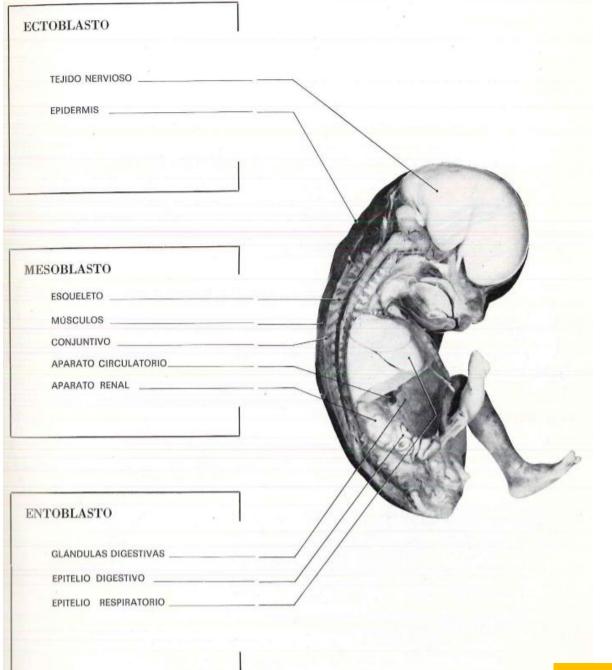
B. Hacia final del 1er trimestre y principio del 2° tienen lugar cambios muy importantes y comienza una segunda modalidad de transferencia materno-fetal.

El SYS y 2/3 de la placenta primitiva degeneran, y la ECC con su CF van siendo obliterados por el tamaño creciente de la cavidad amniótica y el líquido que contiene (AF).

Esto modifica el intercambio fetal y se establece una conexión más directa entre la placenta y la circulación sanguínea, que tiene lugar por el cordón umbilical. Transferencia de Inmunoglobulinas, células inmunocompetentes y microbiota Los nutrientes maternos, muchas hormonas y factores, se transfieren directamente de la placenta a la circulación fetal. La cavidad amniótica recibe la orina fetal y los productos de desecho metabólico del feto.







RANF. II Inmunonutrición. 2018

Placenta Corion Cordón umbilical

VESICULA UMBILICAL

Fig. 2. - Anexos: placenta y vesicula umbilical. Embrión humano de 34 días, en un huevo abierto (× 6).

Borde del

ISLOTES DE WOLFF Y

Meséngulma

Megaloblasto

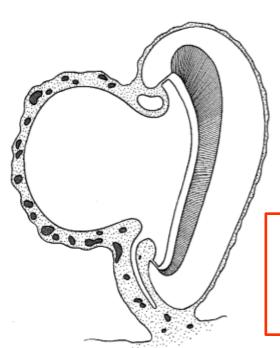
Entoblasto

Luz del

Fig. 4. (X 200).

PANDER

ISLOTES VASCULOSANGUÍNEOS PRIMITIVOS



Hacia el 18.º-19.º día, se diferencian en el corion el pedículo embrionario, la pared de la vesícula umbilical, amasijos de células mesenquimatosas, que darán lugar a las células madres de los elementos sanguíneos y vasculares: los islotes de Wolff y Pander.

Las células situadas en la periferia de un islote se aplanan y forman las células endoteliales que delimitan

Las células centrales se liberan y van a dar origen a las células sanguíneas. Estas células madres o hemocitoblastos son el origen de tres linajes sanguíneos, pero en este estadio darán esencialmente las células nucleadas de la serie roja (megaloblastos).

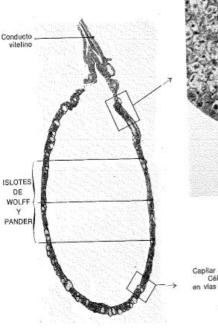




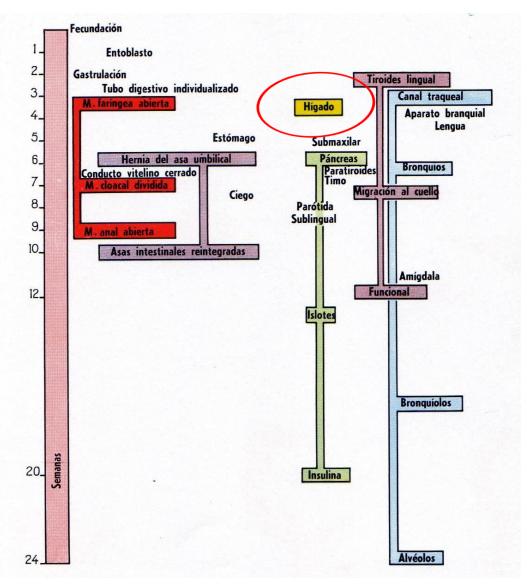
Fig. 5.

(× 590).

Fig. 3. — Vesícula umbilical. Sección longitudinal, 34 días (× 18).

7. — вывинения II *

Tuchmann-Duplessis. Embriología. 1970



Tuchmann-Duplessis. Embriología. 1970

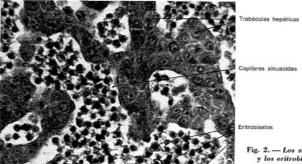
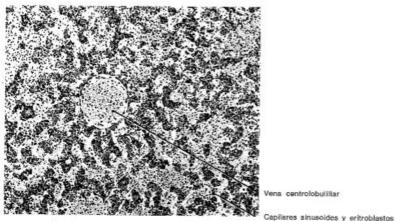
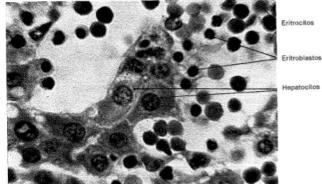


Fig. 2. — Los sinusoides hepáticos y los eritroblastos. Higado humano de 34 días (× 550).



Vena centrolobulillar

Fig. 1. — Higado hematopoyético. Higado humano. Feto de 2 meses (× 80).



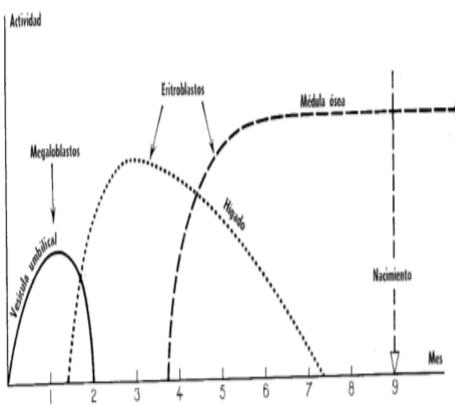
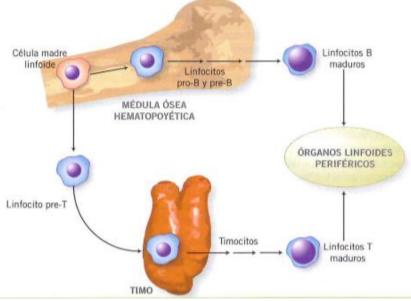


Fig. 4. — Cronología general de la hematopoyesis normal.

Obsérvese la preponderancia de la médula ósea a partir del 4.º mes.

La madre transfiere al feto Monocitos y Neutrófilos y en menor cantidad Linfocitos T y B



Los linfocitos humanos derivados del saco vitelino se encuentran en el hígado desde varias semana después de la concepción.

Entre las semanas 10 y 12 su aparición es evidente en el timo (Stites and Pavia, 1979), mostrando respuesta a la estimulación por mitógenos (Pegrum, 1971) y reactividad alogénica (injerto vs. hospedador) (Asantila et al., 1973).

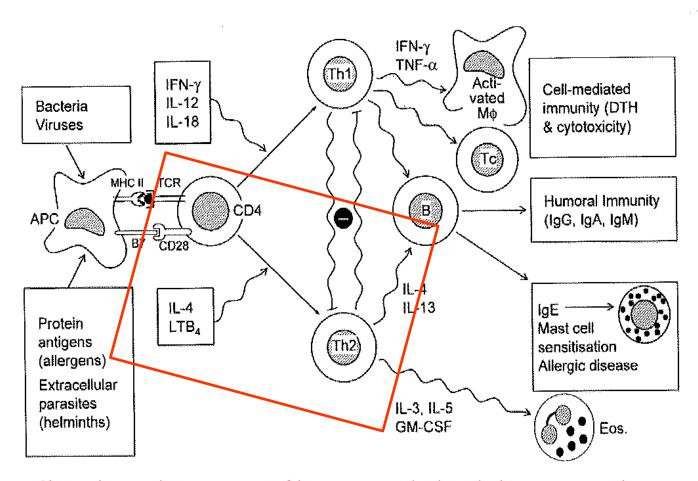
Los timocitos son capaces de unirse a antígenos desde la semana 20-22 de la gestación

En la semana 22 ya se dan respuestas tempranas a alergenos (Jones et al, 1996) ¿Respuestas convencionales de memoria?

Se producen IgM e IgG en el bazo humano, después de la semana 20 de gestación (Salazar Torres, Avila Gamboa, 2014).

Al nacimiento predominan las citoquinas de células T-helper tipo 2 (Th2) (Prescot et al 1998) aunque muchos aspectos de la inmunidad son inmaduros

- células presentadoras de antígeno
- células T-efectoras (Th1) y Th17 proinflamatorias
- función de las Treg (Schaub et al, 2008)



La madre transfiere al feto Monocitos y Neutrófilos y en menor cantidad Linfocitos T y B

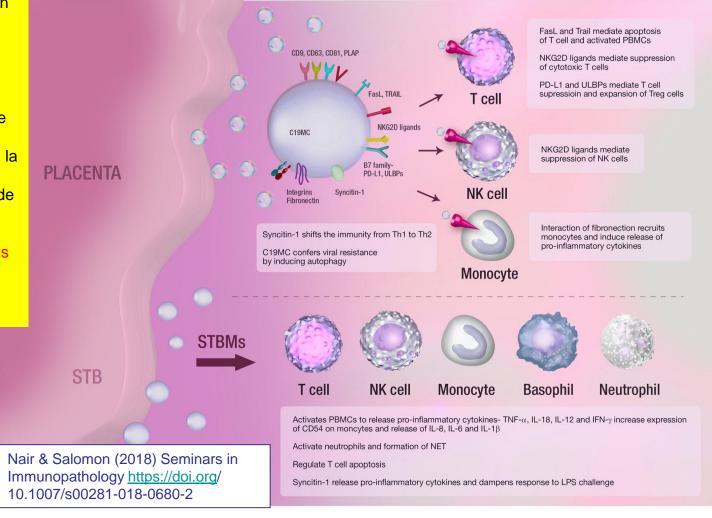
El recién nacido tiene un perfil incrementado de T-helper 2 , y un número normal o aumentado de células B pero mínima diferenciación celular plasmática \rightarrow Linfocitos B (no) funcionales

Tolerancia materno-fetal

Los mecanismos que participan de manera importante en la tolerancia inmunológica del embarazo comprenden una secuencia sincronizada de eventos que se inicia desde la concepción y fertilización para dar lugar a la implantación y progresa hasta alcanzar un embarazo a término. Dentro de estos se incluyen factores fetales, maternos y placentarios, como son

- acoplamiento de los factores celulares y moleculares con pobre expresión de moléculas clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC-CI) sobre células del trofoblasto (las células del trofoblasto carecen del complejo HLA-A y HLA-B)
- la inhibición de las respuestas citotóxicas de células Natural Killer especializadas del útero (uNK),
- balance de citoquinas ↓Th1/Th2 de células T,
- actividad inmunosupresora de las T reguladoras,
- varias moléculas con acción inmunomoduladoras como progesterona, indolamina 2,3-dioxigenasa y glicodelina, entre otros.
- Existen estudios que muestran que la pérdida de esta tolerancia inmunológica se asocia con abortos espontáneos, preeclampsia, eclampsia, entre otras patologías del embarazo

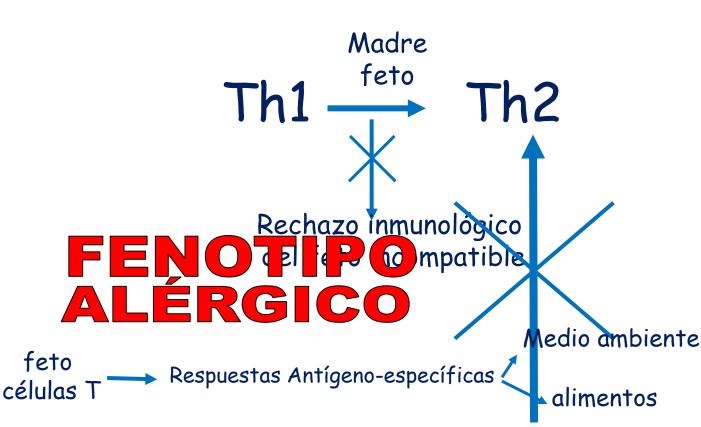
El embarazo es una situación única de inmunomodulación en la cual el sistema inmune materno se adapta al fetal ("semi-alogénico") y mantiene su eficacia para luchar contra patógenos externos. Esto se logra mediante la expresión de un conjunto de moléculas presentadoras de antígeno en la interfase materno-fetal y mediante alteración del perfil de citoquinas de Th1 a Th2, permitiendo modificar la inmunidad mediada por células a inmunidad adaptativa con incremento del número de linfocitos T reguladores.



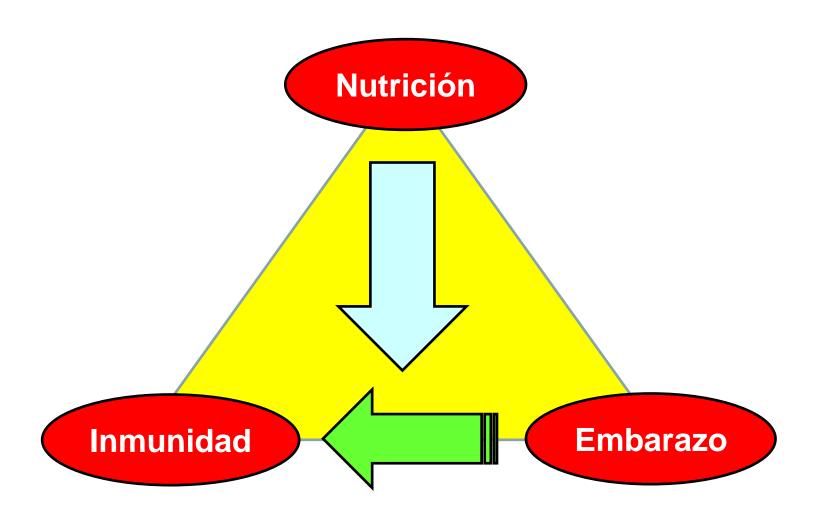
Representación esquemática de los efectos inmunomoduladores de los exosomas placentaria y del microvesiculas (STBMs) en el sistema inmune maternal. Los ligandos Immunosupresores tales como FasL, Trail, NKG2D, y PDL-1 están presentes en la membrana exosomal y regulan la apoptosis y la citotoxicidad de los leucocitos maternos. El exosoma media el efecto proinflamatorio por reclutamiento y activación de monocitos. La STBMs media la respuesta inflamatoria sistémica en el embarazo mediante la activación de la liberación materna de citoquinas proinflamatorias de leucocitos

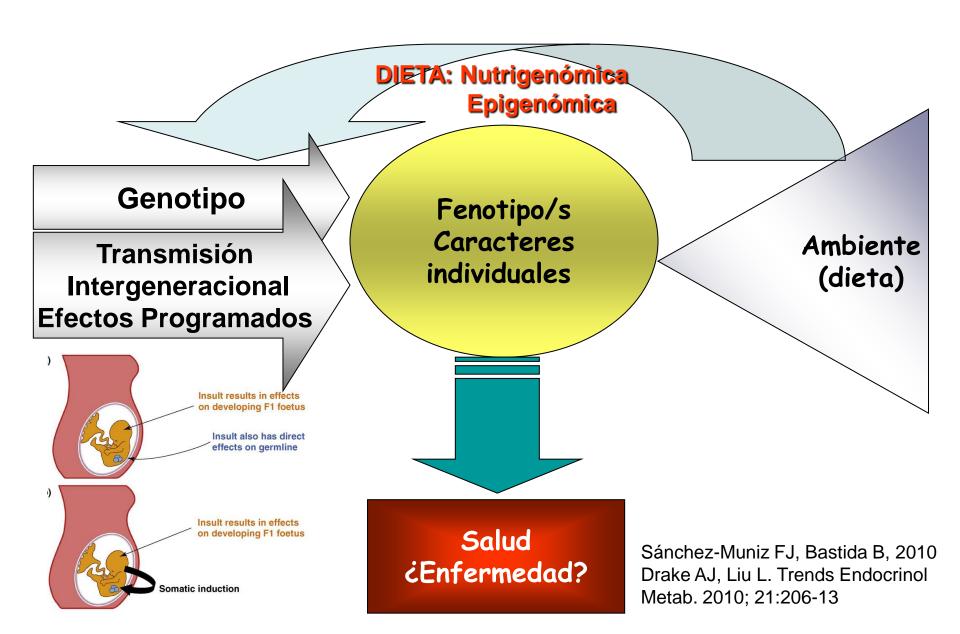
CAMBIOS INMUNOLÓGICOS DURANTE GESTACIÓN



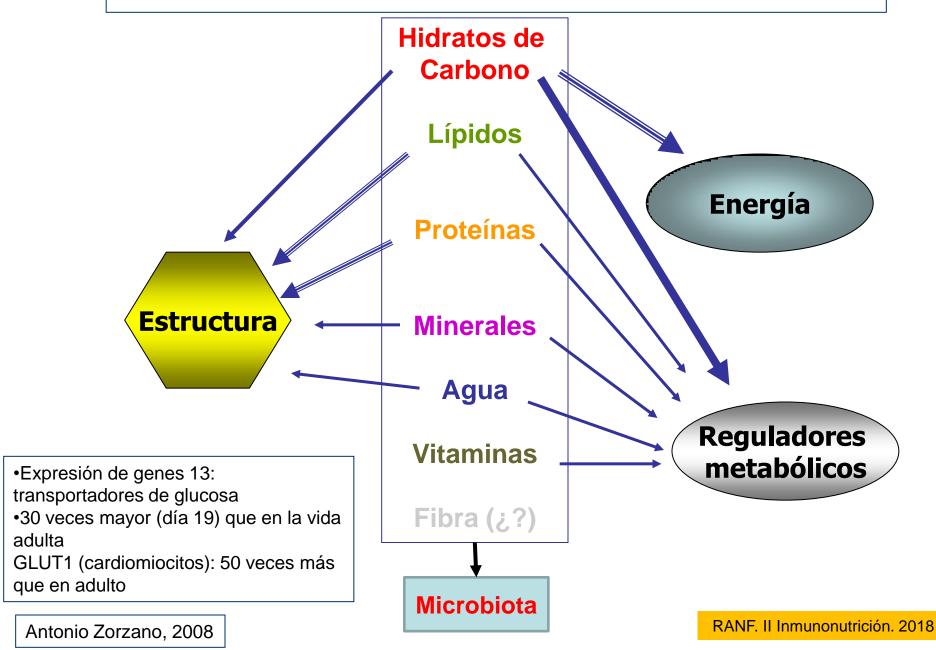


SISTEMATINATIONS





Funciones Nutrientes Metabolismo Fetal



Embarazo

La madre proporciona el primer entorno medioambiental para el desarrollo del feto.

Las interacciones gene-medioambiente que tienen lugar en el embarazo provocan cambios permanentes en los procesos fisiológicos y susceptibilidad a la enfermedad (Barker, 1998), alterando la expresión génica y la predisposición a la enfermedad mediante mecanismos epigenéticos (Waterland and Michels, 2007) — susceptibilidad de las rutas inmunológicas a los nuevos cambios medioambientales (↑epidemiológico de la enfermedades alérgicas y autoinmunes)

Alteraciones en la dieta materna durante el embarazo pueden modificar el riego de enfermedad alérgica respiratoria en los descendientes a través de cambios epigenéticos en la expresión génica.

Inmunonutrición

Factores determinantes

Energía
Proteínas
Aminoácidos esenciales
Glucosa
Ácidos grasos esenciales
Cinc
(Nutrientes del crecimiento)

Otros

Iodo

Selenio

Vitamina A

Folatos

Vitamina D

Compuestos biactivos.

Fibra dietética. Microflora

Alcohol

Estrés

Tabaco

Polulantes

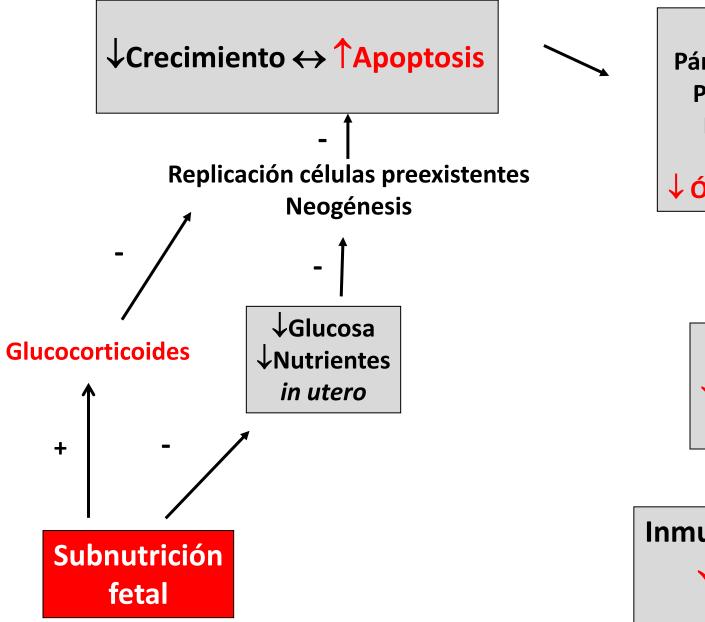
Otros factores epigenéticos

Nutrición

Refuerza a cuatro niveles:

- · barreras físicas (piel y mucosas)
- · inmunidad celular
- · producción de anticuerpos
- · microflora

Suplementación mejora (¿siempre?)



Bajo peso Páncreas pequeño Pocas células β Poca insulina **↓ Timo ↓** Órganos linfoides **↓**CPA **↓**Linfocitos (**↑Th2**) Inmunocompetencia ↓ Respuesta inmune

Tabla 37-6. Consecuencias de la desnutrición proteicoenergética en el funcionamiento del sistema inmunitario

Alteración de la primera línea de defensa

- Falta de integridad de los epitelios
- Defectos en la barrera mucosa
- Alteración de la secreción de inmunoglobulinas en saliva y otros fluidos
- Deterioro en el funcionamiento de los cilios y otros órganos protectores
- Déficit de IgA secretora

Alteraciones de los mecanismos mediados por inmunidad humoral

- Déficit de secreción de IgA
- Defecto en la producción de anticuerpos como respuesta al estímulo antigénico de una vacuna

Alteraciones de los mecanismos mediados por inmunidad celular

- Reducción del número linfocitos T cooperadores (T helper)
- Alteración de subpoblaciones de linfocitos T y, por ello, del cociente CD4/CD8
- Aumento de la actividad destructora de los linfocitos NK pre-T
- Descenso de la capacidad de respuesta a mitógenos con alteración en la respuesta a las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada
- Disminución de la producción de linfoquinas por linfocitos T activados

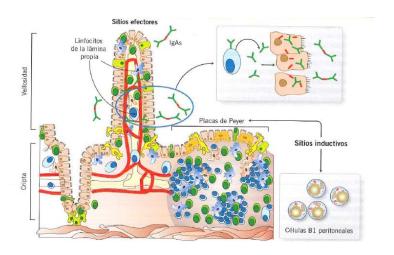
Alteración de los mecanismos de respuesta no específicos

- Defectos en la función presentadora de antígenos de los macrófagos
- Disminución de la producción de citoquinas por los macrófagos activados
- Alteración en la función bactericida de los polimorfonucleares
- Disminución en la producción de proteínas reactantes de fase aguda
- Disminución de las fracciones C3 y C4 del sistema del complemento, así como de su capacidad hemolítica

lgA: inmunoglobulina A; NK: natural killer.

Reducción crecimiento fetal y sistema inmunitario intestinal

Diversos estudios han demostrado los efectos de la desnutrición sobre la ontogenia del sistema inmunitario intestinal. Puesto que niños nacidos por debajo del 80 % del peso para su edad gestacional, que cursan con infecciones elevadas, tienen también pocas células productoras de inmunoglobulinas y baja cantidad de inmunoglobulinas secretoras, se podría suponer que la ontogenia de la inmunidad de las mucosas está también afectada en estos niños. El efecto del estado nutricional sobre la ontogenia de la respuesta de IgA de las mucosas ha sido estudiado en los países subdesarrollados, demostrándose que los niveles totales de IgA salival y la respuesta de IgA específica frente a Escherichia coli y Haemophilus influenzae, así como a otros antígenos, son menores en niños que están por debajo del 80 % del peso para su edad gestacional.

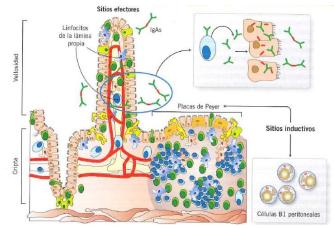


Por otra parte, las anomalías inmunitarias resultantes de desnutrición intrauterina persisten durante varios meses tras el nacimiento, durante un período en el que el sistema inmunitario de las mucosas está en su fase máxima de estimulación y maduración. Una de las consecuencias de la nutrición pobre asociada con diarrea frecuente es la deficiencia de vitamina A. En ratas, la deficiencia de vitamina A conduce a una reducción del 90 % en la respuesta de IgAs frente a la vacuna oral del cólera.

Desnutrición proteica y sistema inmunitario intestinal

Las proteínas efecto directo sobre

- ↓ IgA de las mucosas,
- ↓ Componente secretor,
- Vúmero de células portadoras de IgA
- ↓ Niveles de IgG.
- ↓ Integridad inmunidad mucosas



También afecta al sistema linfoide asociado a intestino.

La inhibición de la respuesta inmunitaria de las mucosas puede afectar a la integridad de la barrera y mucosa gastrointestinal <u>conduciendo a translocación</u> <u>bacteriana e incremento de la absorción de proteínas de la dieta</u> (alergias?)

La deficiencia selectiva de IgA secretora se asocia con estimulación crónica inmunitaria.

Existe riesgo de <u>respuesta inflamatoria generalizada</u>, con riesgo de metabolismo alterado de nutrientes, <u>asociado a enteropatía gastrointestinal</u> que se agrava con las infecciones.

La dieta puede afectar a la microbiota, secreciones gástricas y respuesta inflamatoria.

Desnutrición e Inmunidad

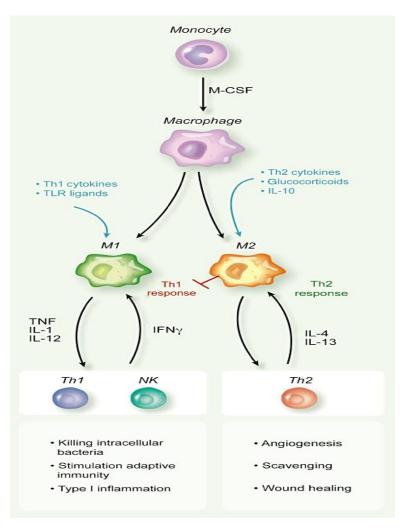
PEM o malnutrición energético-proteica

Atrofia tímica, amígdalas, bazo, nódulos linfáticos ("Timectomía"). Retraso en las reacciones de hipersensibilidad retardada

```
↓ C3; ↓ linfocitos T;
↓ respuesta a mitógenos;
↓ CD4/CD8 y ↓Th1 y NK
↓ = Ig
```

Respuesta celular disminuida, respuesta humoral mantenida o incrementada (¿?)

Responsable de la alta mortalidad frente a sarampión (x200), gastroenteritis y otras infecciones en niños malnutridos, donde el sistema inmune no alcanza la madurez y es muy susceptible a malnutrición





Aminoácido	Productos	Funciones principales
Aminoácidos	Proteínas	Factores inmunitarios celulares y humorales y enzimas
Alanina	Directamente	Inhibición de la apoptosis; estimulación de la proliferación linfocitaria; aumento de la producción de anticuerpos mediado probablemente por mecanismos de señalización celular
Arginina	NO	Molécula de señalización celular; muerte de agentes patógenos; regulación de la producción de citoquinas; mediador de las respuestas autoinmunitarias
AACR	Directamente	Regulación de la síntesis proteica y activación de la producción de citoquinas y anticue a través de la vía de señalización mTOR, por leucina
Cisteína	Taurina	Antioxidante; regulación del estado redox celular
Glutamato	GABA	Inhibición de la respuesta mediada por linfocitos T y de la inflamación
Glutamina	Directamente Glu y Asp	Síntesis de nucleótidos; modulación de la expresión génica Metabolismo celular
Glicina	Directamente Serina Hemo	Síntesis de nucleótidos púricos; regulación del influjo celular de calcio Metabolismo de los fragmentos monocarbonados; síntesis de fosfolípidos Hemoproteínas
Histidina	Histamina Ácido urocánico	Reacción alérgica; vasodilatador, secreción central de acetilcolina Modulación de la respuesta inmunitaria en la piel
Leucina	Directamente HMB	Regulación de la síntesis proteica vía mTOR Regulación de la respuesta inmunitaria por acción activadora de mTOR e inhibidora del proteasoma
Lisina	Directamente	Regulación de la síntesis de NO; actividad antivírica

Gil, A. 2010

. 2018

$\Rightarrow \Rightarrow $	Metionina	Homocisteína Betaína Colina Cisteína SAM	Oxidante; inhibidor de la síntesis de NO Metilación de la homocisteína a metionina; metabolismo de los fragmentos monocarbonados Síntesis de betaína, acetilcolina y fosfatidilcolina Síntesis de glutatión y de ácido sulfhídrico (molécula de señalización celular) Metilación de proteínas y DNA; síntesis de poliaminas; expresión génica
	Fenilalanina	Directamente Tirosina H ₂ O ₂ Pirrolina-5-C	Regulación de la síntesis de tetrahidrobiopterina, un cofactor de la síntesis de NO Síntesis de dopamina, hormonas tiroideas y catecolaminas con efectos metabólicos Muerte de agentes patógenos; integridad intestinal; molécula de señalización; inmunidad Estado redox celular; síntesis de DNA, proliferación linfocitaria; formación de ornitina y poliaminas; expresión génica
	Serina	Directamente Glicina	Inhibición de la apoptosis; estimulación de la proliferación de linfocitos Aumento de la producción de anticuerpos Antioxidante, metabolismo de fragmentos monocarbonados
	Taurina	Cloramina Tau	Muerte de agentes patógenos; antiinflamación
	Treonina	Directamente	Síntesis de mucina necesaria para la integridad de la barrera intestinal; inhibición de la apoptosis Estimulación de la proliferación linfocitaria; aumento de la producción de anticuerpos
	Triptófano	Serotonina NAS Melatonina ANS	Inhibición de la producción de anión superóxido y de la producción de citoquinas inflamatorias Inhibición de la síntesis de tetrahidrobiopterina; antioxidante; inhibición de la producción de anión superóxido y de la producción de citoquinas inflamatorias Inhibición de la producción de anión superóxido y de la producción de citoquinas inflamatorias Inhibición de la producción de citoquinas inflamatorias Th1; prevención de la neuroinflamación; aumento de la inmunidad
	Gil, A. 201	10	RANF. II Inmunonutrición. 2018

Ácidos grasos esenciales

La administración deficiente en ácidos grasos esenciales y sus derivados produce

- ↓ peso del timo y del bazo,
- ↓ proliferación linfocitaria,
- \$\square\$ quimiotaxis de los neutrófilos,
- toxicidad de los macrófagos
- \(\psi\) respuesta de hipersensibilidad cutánea retardada

PUFA esenciales → Eicosanoides : Prostaciclinas, prostaglandinas, leucotrienos Docosanoides: Resolvinas D

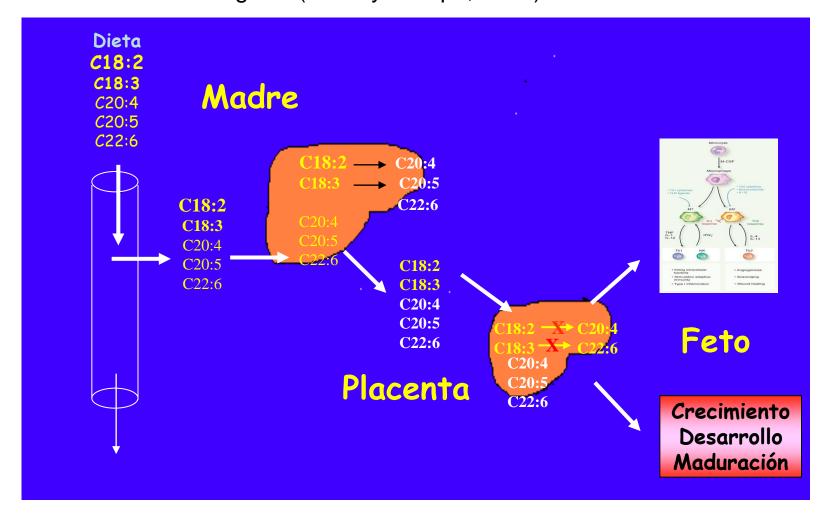
- inflamación
- función de los neutrófilos, monocitos
- función células B y T.

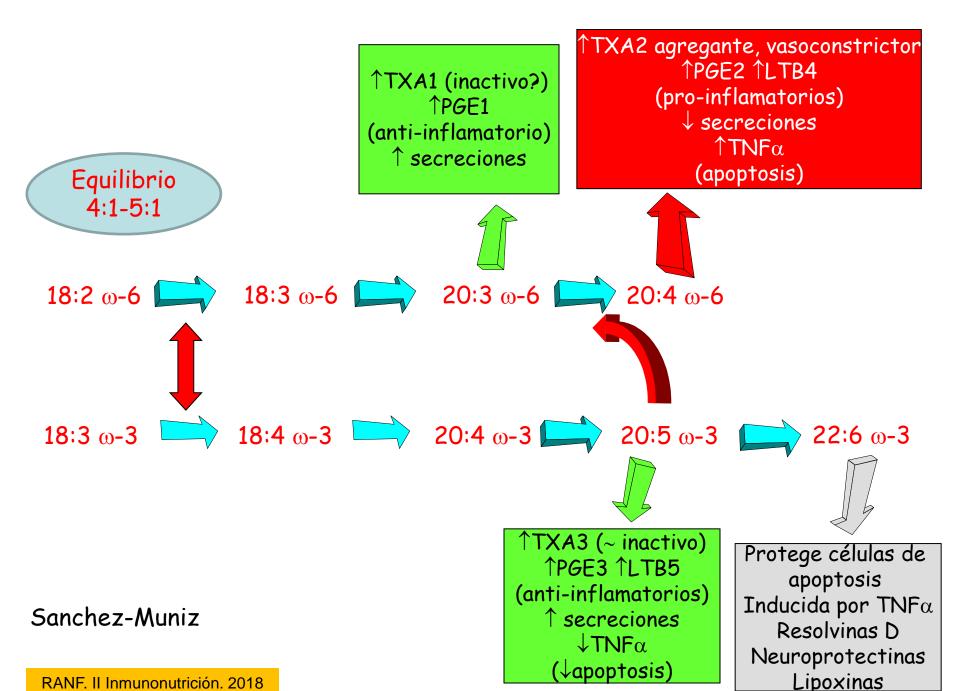
La capacidad de la células inflamatorias de producir eicosanoides proinflamatorios a partir de ácido araquidónico puede disminuirse con el EPA (20:5 omega-3) de la dieta.

Los monocitos y macrófagos modifican el patrón de producción de citoquinas por efectos de los omega-3.

Los PUFA omega-3 protegen contra los efectos letales de las endotoxinas

Omega-3. Muy estudiados. La reducción durante embarazo origina incremento de enfermedades alérgicas (Black y Sharpe, 1997) → ↑ Th2 niño





RANF. II Inmunonutrición. 2018

Otros nutrientes

La deficiencia de micronutrientes debilita el sistema inmune, al afectar a las respuestas inmune innata y adaptativa, lo que conlleva a una desregulación de la respuesta equilibrada del hospedador, dando lugar a una mayor susceptibilidad a infecciones con aumento de la morbimortalidad.

Las vitaminas A, C, E, y el Zn ayudan a la barrera cutánea

Vit A, B_6 , B_{12} , C, D, E y los folatos, la sinergia de Fe, Zn, Cu, Se apoyan a las actividades protectoras de las células inmunitarias.

Todos los micronutrientes con la excepción del Fe y la Vitamina C son esenciales en la producción de anticuerpos.

Suplementación mejora

Aspectos cuantitativos, alimentación gestante

Vitaminas:

Fólico \uparrow 50% (400 + 200 mcg), vitamina D \uparrow 100% (pescado azul); Vitamina C \uparrow 30%; Vitamina E \uparrow 25%; otras \uparrow 10-20% Ojo suplementos indiscriminados

- El exceso de vitamina A: teratogénico (crecimiento facial, disminución crecimiento, espina bífida). Adecuar con beta-carotenos.
- · El exceso de Vitamina B₆: Disfunción sistema nervioso.
- •El exceso de **Vitamina** C: >2g/día: interfiere con el estrógeno placentario y con el metabolismo y absorción de Vitamina B₁₂, produciendo: cefaleas, fatiga, hemólisis, náuseas, vómitos, hipoglucemia, hipercolesterolemia.

Otros:

Compuestos biactivos ¿¿??. Muchos modulan inflamación El embarazo no es momento de "probaturas". Expresión génica

Ingesta de macro y micronutrientes

Digestión y Absorción de nutrientes

Alcohol

Utilización y Metabolización de nutrientes

Sistema inmune

Microbiota y Síntesis de vitaminas



Gestación, Alcohol e Inmunidad

- ↓ Flujo sanguíneo placentario
 - ↓ Transferencia placentaria de nutrientes Altera el metabolismo fetal
 - ↓ Síntesis proteica
 - ↓ aptación de aminoácidos
 - ↓ Elongación de ácidos grasos

 cono histología hapática y funcional

Altera histología hepática y funcional fetal

↓ Inmunidad Celular fetal (CD4/CD8; Th1/Th2)

¿Programación fetal? ¿Transferencia de bacterias y células inmunes?) ¿Efectos de por vida? La alimentación incorrecta durante el primer trimestre, sin afectar sensiblemente al peso neonatal (no niños SGA)

· ¿Puede condicionar alteraciones fisiológicas, neurohormonales y de la respuesta inmune?

¿Los hábitos dietéticos incorrectos se mantienen durante todo el embarazo?

Índices de calidad de la Dieta Materna

ÍNDICE DE ALIMENTACIÓN SALUDABLE	Puntuación ^a (intervalo, valor)
Cereales, granos y legumbres (6, 8 y 10 raciones, respectivamente) ^a 1 ración: pan=30-40g; galletas y magdalenas, roscos, etc.=40-50g; cereales de desayuno=30-40g)	0 to 10 a (0-10)
Vegetales (3, 4 y 5 raciones, respectivamente) 1 ración: escarola, lechuga, espinaca, etc.=100-150g; patatas, tomates, zanahorias, etc.=100-150g	0 to 5 ° (0-10)
Frutas (2, 3 y 4 raciones, respectivamente); 1 ración: frutas=150-200g o zumo natural de fruta=100-150g	0 to 4 a (0-10)
Leche o Productos lácteos. 1ración: leche=200-250ml, yogurt=125 ml, queso fresco=60 g; queso curado o semicurado=30-40 g	0 to 3 (0-10)
Carne, huevos, y pescado (2, 2,4 y 2,8 raciones, respectivamente). 1 ración: carne y vísceras=100-125 g; pescado=100-150 g; huevo=1 unidad	0 to 3 ° (0-10)
Grasa total (%En)	>45 to <30%En (0-10)
Grasas saturadas (%En)	>15 to <10%En (0-10)
Colesterol (mg/día)	>450 to <300 (0-10)
Sodio (mg/día)	>4800 to <2400 (0-10)
Variedad de la dieta (número por 3 días)	<6 to >16 (0-10)

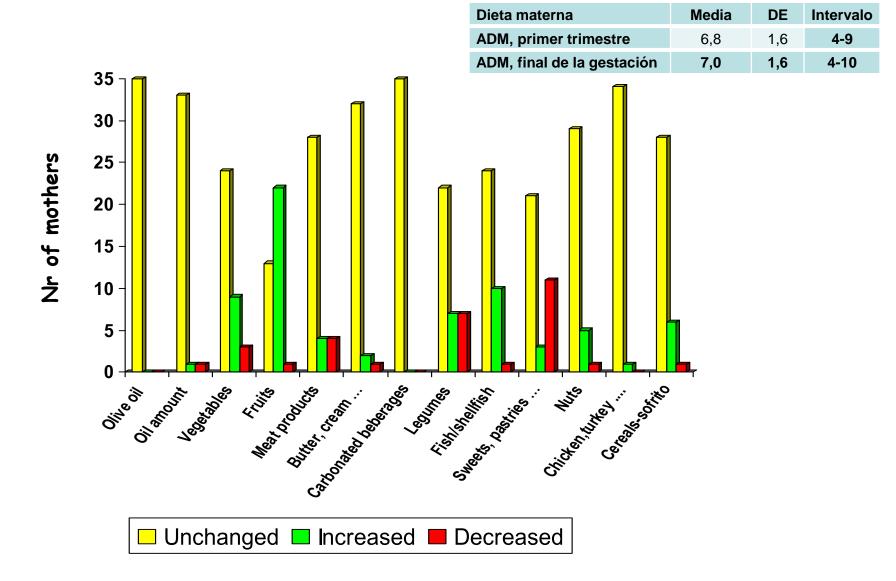
^aAdaptado de Ortega et al a las ingestas recomendadas para 1600, 2200, y 2800 kcal. Los valores corresponden a parte comestible. En, energía.

Criterios para el Índice de Adherencia a la Dieta Mediterránea (ADM*)

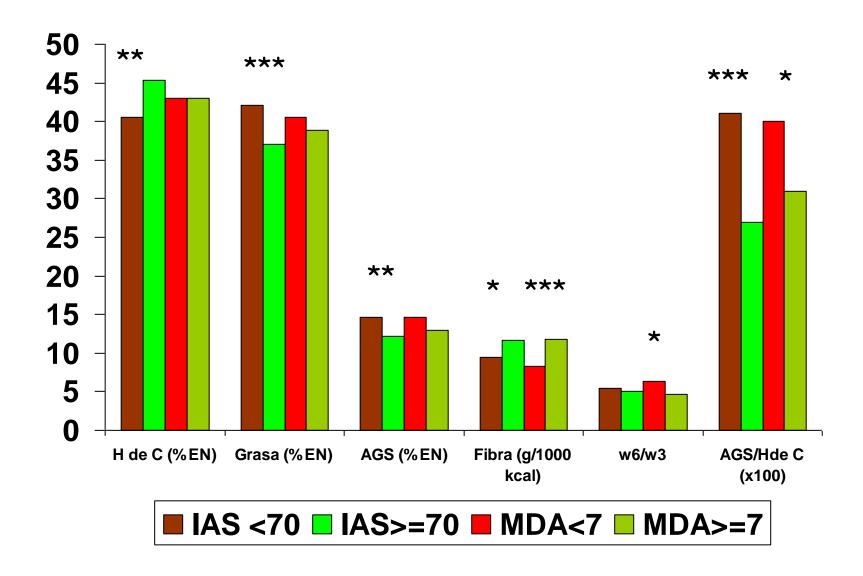
	Criterios (1 punto)
Uso de aceite de oliva como principal grasa culinaria	Sí
Cantidad de aceite de oliva consumida por día incluyendo aceite utilizado para fritura, ensaladas, comidas fuera de casa, etc.	≥4 cucharadas soperas
Raciones de vegetales al día (1 ración=200 g). Considerar la guarnición como media ración	≥2; ≥1 porción cruda o como ensalada
Unidades de frutas, incluyendo zumos naturales de frutas por día	≥3
Raciones de carne roja, hamburguesas, o productos cárnicos (jamón, salchichas, etc) por día	<1
Raciones de mantequilla, margarina o nata consumidas por día (1 ración=12 g)	<1
Número de bebidas azucaradas o carbonatadas por día	(<1)
Raciones de vino por día (1 ración=150g)	≥1 vaso
Raciones de legumbres por semana (1 ración=150 g)	≥3
Raciones de pescado o marisco consumidos por semana (1 ración=100-150g de pescado o 4-5 unidades de 200 g de mariscos)	≥3
Raciones de dulces comerciales (no hechos en casa) galletas, magdalenas, etc por semana	<3
Raciones de nueces o frutos secos (incluyendo piñones) por semana (1 ración=30 g)	≥3
Consumo de pollo, pavo, conejo en vez de cerdo, carne de vacuno, hamburguesa o salchichas	Sí
Veces por semana de vegetales, pasta, arroz, o platos sazonados con sofrito, salsa preparada con tomate, cebolla, ajo, y aceite de oliva	≥2

^{*}Este ADM es una transcripción del ADM de 14 puntos de Estruch y col. (2006). Los datos se expresan en parte comestible.

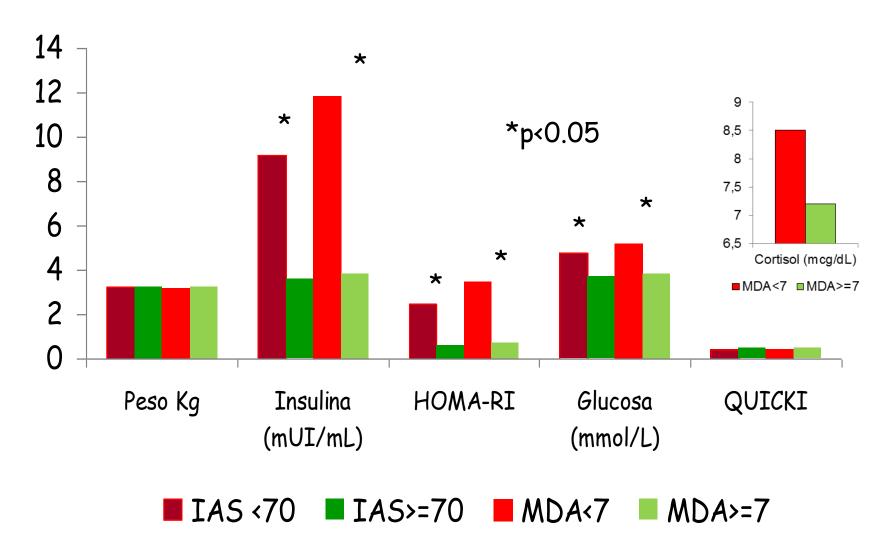
Cambios en la ADM desde el primer trimestre a "término"

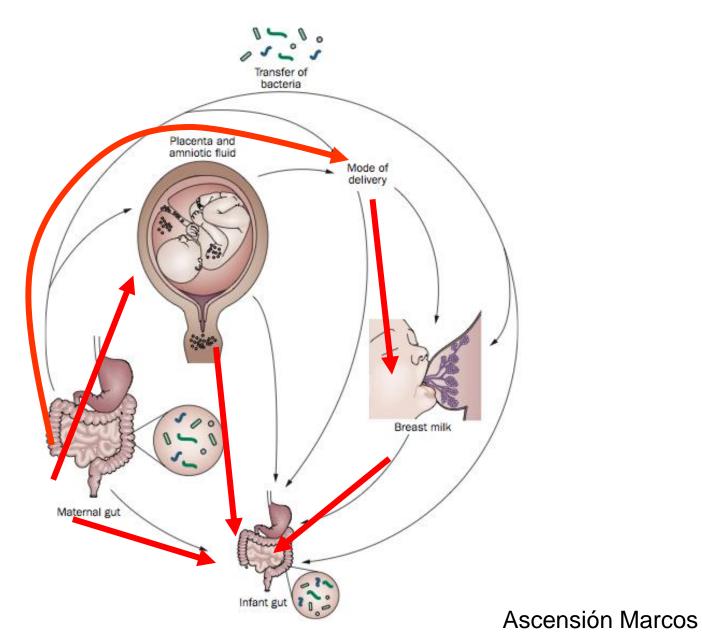


Gestación y Dieta 1er trimestre. Estudio Mérida



Dieta incorrecta y marcadores de resistencia/sensibilidad a la insulina al nacimiento





Rautava *et al*.

Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012; 9(10):565-75

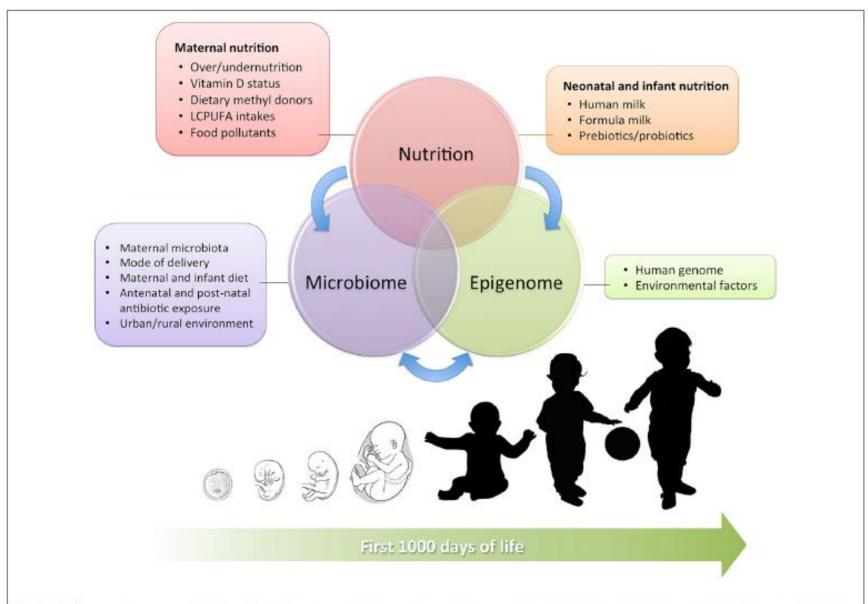


FIGURE 1 | Interrelation between maternal and neonatal nutrition, gut microbiota, and epigenetics during the first 1,000 days of life. The main influencing factors are detailed in the boxes.

Front Pediatr. 2017 Aug 22;5:178. doi: 10.3389/fped.2017.00178. eCollection 2017.

Epigenetic Matters: The Link between Early Nutrition, Microbiome, and Long-term Health Development.

Indrio F1, Martini S2, Francavilla R1, Corvaglia L2, Cristofori F1, Mastrolia SA3, Neu J4, Rautava S5, Russo Spena G6, Raimondi F6, Loverro G3.

Author information

Abstract

Epigenetic modifications are among the most important mechanisms by which environmental factors can influence early cellular differentiation and create new phenotypic traits during pregnancy and within the neonatal period without altering the deoxyribonucleic acid sequence. A number of antenatal and postnatal factors, such as maternal and neonatal nutrition, pollutant exposure, and the composition of microbiota, contribute to the establishment of epigenetic changes that can not only modulate the individual adaptation to the environment but also have an influence on lifelong health and disease by modifying inflammatory molecular pathways and the immune response. Postnatal intestinal colonization, in turn determined by maternal flora, mode of delivery, early skin-to-skin contact and neonatal diet, leads to specific epigenetic signatures that can affect the barrier properties of gut mucosa and their protective role against later insults, thus potentially predisposing to the development of late-onset inflammatory diseases. The aim of this review is to outline the epigenetic mechanisms of programming and development acting within early-life stages and to examine in detail the role of maternal and neonatal nutrition, microbiota composition, and other environmental factors in determining epigenetic changes and their short- and long-term effects.

Metagenómica

metagenoma microbiano humano $0.5*10^6 \rightarrow 1*10^6$ genes

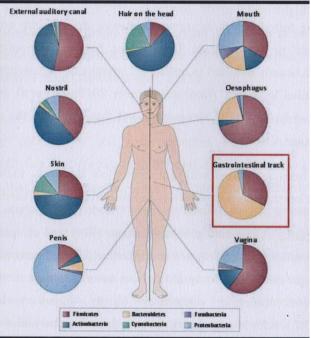
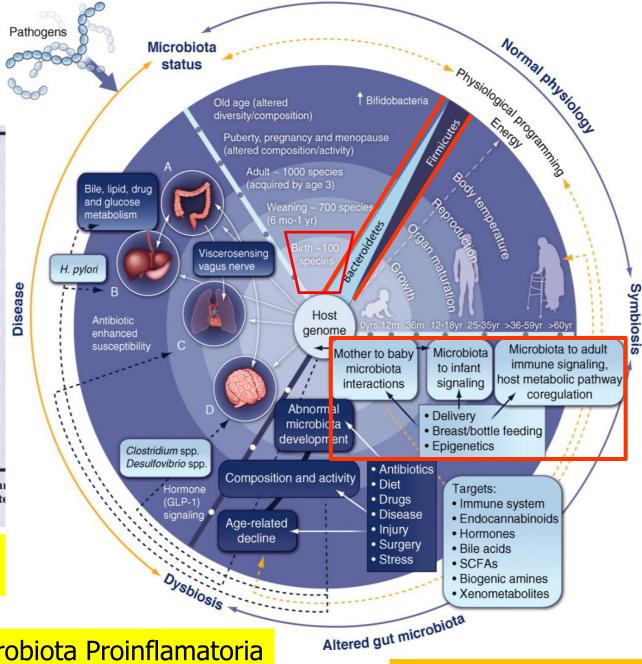


Figure 10. The relative abundance of the six dominar bacterial phyla in each of the different body site (Spor et al., 2011).

Dieta occidental \Bacteriodetes **↓**Bacteriodetes/Firmicutes



Microbiota Proinflamatoria

Gestación e Inmunidad

Exposición microbiana materna

La reducción eleva el riesgo de alergias. La exposición a microorganismos patógenos y no patógenos durante embarazo inhibe riesgo alergias en niños. Posibles efectos epigenéticos. Se han ensayado prebióticos en la prevención de alergias en niño. Probióticos en última semana, incremento de IFN-γ en cordón umbilical (↑Th1), menor perfil alérgico.

Exposición materna a alérgenos

Elevan riesgo de alergia. Retrasar la exposición a alérgenos eleva sensibilización a ellos

Exposición al tabaco

Daño función pulmonar, crecimiento y maduración y de la función inmunitaria neonatal.

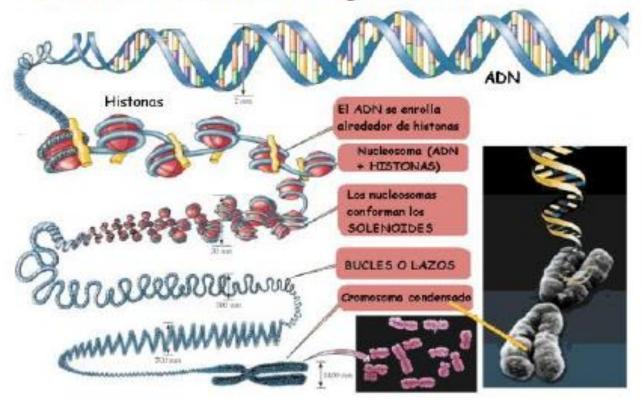
Exposición polulantes

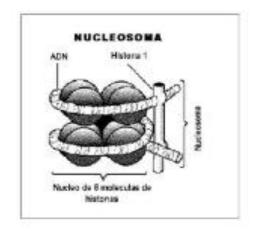
Afecciones inmunológicas por sus propiedades estrogénicas proTh2

Polimorfismos genéticos

FTO los aspectos negativos de un gen son anulados por la dista

La cromatina es el conjunto formado por el ADN, histonas y otras proteínas y tiene diferentes niveles de organización.





www.estudiandomedicina2013.blogspot.com



Las tres áreas de la epigenética

Metilación del ADN

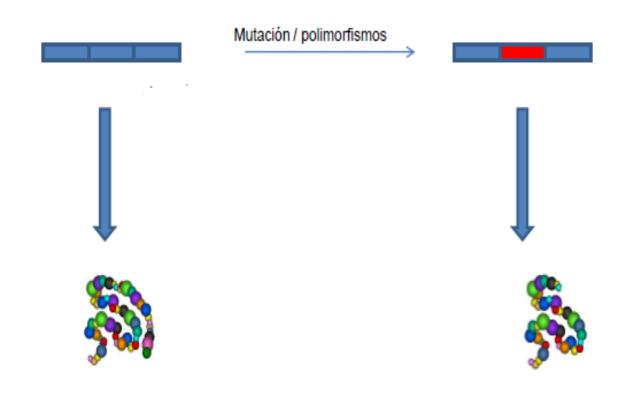
• Adición de un grupo metilo a la cadena de ADN, particularmente en citosinas seguidas de guanina (sitios CpG)

Modificación de histonas

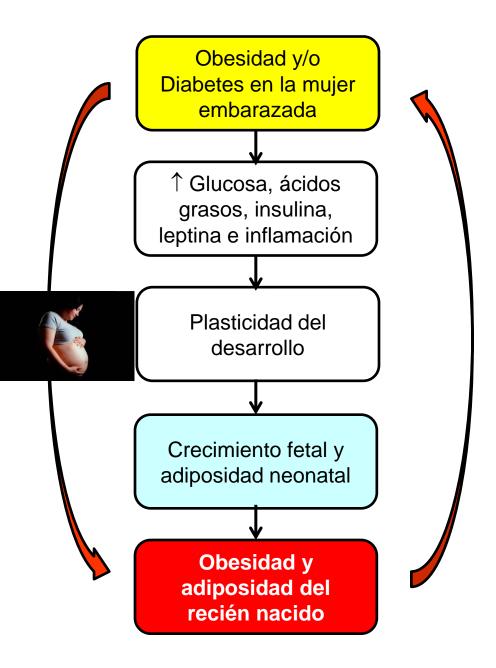
- Metilación: puede dirigir a la condensación de la cromatina y silenciamiento génico o bien al contrario
- Acetilación: capaces de modificar la marca epigenética y generar represión transcripcional

Mecanismos mediados por microARNs

 Pequeñas secuencias no codificantes de ARN de 22-24 nucleótidos que inhiben la expresión del ARNm degradándolo o inhibiendo la traducción proteica La epigenética estudia las modificaciones que alteran la expresión de un gen sin afectar a las secuencias del ADN



Metilaciones del DNA e Histonas (↓ transcripción) Acetilaciones de las Histonas (↑ transcripción) microRNA (↓ traducción) Cambios en las bacterias intestinales (¿?)



Adaptado de Koletzko et al 2012

Alterations of innate and adaptive immunity in human obesity Visceral Adipose tissue (VAT)

- vAT tissue produces **pro-inflammatory cytokines**, which are responsible for insulin resistance (16,19)
- The association between C-reactive protein, IL-6, and the risk of developing type 2 diabetes has been documented (21)
- M1 macrophages with an inflammatory phenotype have been found in obese people VAT (22, 23)
- T regulatory cells are decreased in human obesity (31, 32)
- Th17cells are increased in obese humans (34–36)
- CD8C cells express high levels of the integrin CD11a, which promotes their infiltration of CD8C into VAT (43)
- B cells into VAT provoke insulin resistance, modulating T cells and producing immunoglobulin G, which account for insulin resistance (44)

Contents lists available at ScienceDire



Neuroscience and Biobehavior.

journal homepage: www.elsevier.com/loca

Review

Diet, behavior and immunity across the lifespan

Matthew W. Hale ^{a,1}, Sarah J. Spencer ^{b,*,1}, Bruno Conti ^c, Christine Stephen Kent ^a, Morgan E. Radler ^a, Teresa M. Reyes ^e, Luba Somins

- ² School of Psychological Science, La Trobe University, Melbourne, VIC, Australia
- b School of Health Sciences and Health Innovations Research Institute (HIRi), RMIT University, Melbourne, VIC, Aus
- ^c The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA
- ⁶ Centre for Neuroendocrinology, Gravida: National Centre for Growth and Development, Department of Anatomy, New Zealand
- e Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

ARTICLE INFO

Article history:
Received 2 August 2014
Received in revised form
10 November 2014
Accepted 4 December 2014
Available online 15 December 2014

Keywords: Diet

ABSTRACT

It is increasingly appreciated that perinatal even health or disease, resilience or risk. One early life is the nutritional environment in which the orgieffects of both undernutrition and overnutrition, and metabolic disorders, as well as adverse mentrole of the immune system, in linking diet with review will summarize the recent literature reg.

Fig. 1. Exposure to maternal under- or over-autrition during gestation, or early life overfeeding can have life-long consequences for immune system functioning, metabolism and behavior. The schematic illustrates two rodent models of prenatal programing, maternal undernutrition and maternal obesity; and one rodent model of neonatal programing, sucking rats in small litters, along with some examples of the physiological, metabolic, and behavioral changes that occur as a resolt. The schematic also illustrates a model of adult onset calorie restriction, which can have a number of health promoting benefits. Abbreviations: CORT, corticosterone; COP, C-reactive-protein: Ho, hispocamous; Hvp, Invoorbalanus; LPS lipopolysaccharide; TNF, tumor necrosis factor.

Prenatal programming Maternal undernutrition Maternal obesity Neonatal overfeeding small litter size Cytokines/inflammatory markers

- Basal: ↑CRP
 LPS: ↓IL-1β, ↓IL-6
- Fetus: ↑IL-6, ↑IL-17A LPS: ↑TNF, ↑IL-1β, ↑IFNy, ↑TNF ↑IL-6, ↑CORT - Basal: ↑IL-1β (Hp) - LPS: ↑IL-1β (Hp)
- Basal: ↓IL-1β, ↓IL-6, ↓TNF - LPS: ↓TNF, ↓IL-6, ↑CORT

↓LPS-induced fever

- Imicroglial activation

Physiological/metabolic changes

- Amplified/prolonged postnatal leptin surge
- Altered adipocyte morphology
- Amplified/prolonged postnatal leptin surge

TIL-6

- Hyperinsulinemia
- Hyperlipidemia
- Glucose intolerance
- Leptin resistance
- Tmicroglial activation
 (Hp)
 - Behavioural changes

- Hyperactivity
- Circadian rhythm disruption
- Altered sleep
- Increased sensitivity to drugs of abuse
- Hyperphagia
- Spatial and reversal learning deficits
- anxiety

- TLPS-induced fever
- Dysregulated glucocorticoid negative feedback
- Îmicroglial activation (Hyp)
- ural changes
 - Spatial learning deficits
- LPS-induced sickness behavior
- anxiety

(Hyp)

PLoS One. 2017 Oct 18;12(10):e0186115. doi: 10.1371/journal.pone.0186115. eCollection 2017.

Alterations in the placental methylome with maternal obesity and evidence for metabolic regulation.

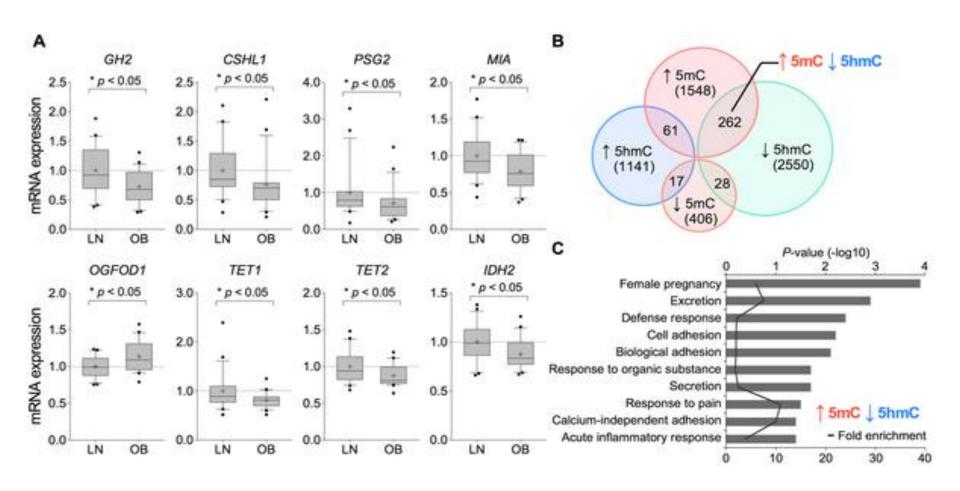
Mitsuya K1, Parker AN1, Liu L2, Ruan J2, Vissers MCM3, Myatt L1.

Author information

Abstract

The inflammatory and metabolic derangements of obesity in pregnant women generate an adverse intrauterine environment, increase pregnancy complications and adverse fetal outcomes and program the fetus for obesity and metabolic syndrome in later life. We hypothesized that epigenetic modifications in placenta including altered DNA methylation/hydroxymethylation may mediate these effects. Term placental villous tissue was collected following cesarean section from lean (prepregnancy BMI<25) or obese (BMI>30) women. Genomic DNA was isolated, methylated and hydroxymethylated DNA immunoprecipitated and hybridized to the NimbleGen 2.1M human DNA methylation array. Intermediate metabolites in placental tissues were measured by HPLC-ESI-MS, ascorbate levels by reverse phase HPLC and gene expression by RT-PCR. Differentially methylated and hydroxymethylated regions occurred across the genome, with a 21% increase in methylated but a 31% decrease in hydroxymethylated regions in obese vs lean groups. Whereas increased methylation and decreased methylation was evident around transcription start sites of multiple genes in the GH/CSH and PSG gene clusters on chromosomes 17 and 19 in other areas there was no relationship. Increased methylation was associated with decreased expression only for some genes in these clusters. Biological pathway analysis revealed the 262 genes which showed reciprocal differential methylation/hydroxymethylation were enriched for pregnancy, immune response and cell adhesion-linked processes. We found a negative relationship for maternal BMI but a positive relationship for ascorbate with α-ketoglutarate a metabolite that regulates ten eleven translocase (TET) which mediates DNA methylation. We provide evidence for the obese maternal metabolic milieu being linked to an altered DNA methylome that may affect placental gene expression in relation to adverse outcomes.

Fig 3. Relationship of differential distribution in 5mC and 5hmC between the obese and lean placental epigenomes to gene expression.



Mitsuya K, Parker AN, Liu L, Ruan J, Vissers MCM, et al. (2017) Alterations in the placental methylome with maternal obesity and evidence for metabolic regulation. PLOS ONE 12(10): e0186115. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186115 http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0186115



Modificaciones de las histonas,

Las historias son sometidas a una gran variedad de modificaciones postraduccionales que incluyen acetilación, metilación, fosforilación y ubiquinación.

La activación génica se correlaciona con la hiperacetilacion de las histonas H3 y H4, mientras que hipoacetilación se correlaciona con la cromatina inactiva. La relación entre esta marca epigenética y la obesidad ha sido menos estudiada, aunque estudios en modelos animales, apoyan la importancia de este mecanismo epigenético en relación con la obesidad.

microRNA (miRNA) que se clasifican a menudo como parte de la epigenética. Los miRNA son moléculas de ARN no codificante, generalmente entre 20 y 30 nucleótidos de longitud.

Normalmente se unen a la zona 3'UTR de los mARN diana, resultando en la degradación o inhibición de los mismos. Más de 1000 miRs han sido identificados en el genoma humano, y se estima que podrían regular 74-92% de la expresión génica.

pregnancy outcome. Winger EE¹, Reed JL², Ji X³.

Author information

Abstract

Patients at risk of immune-mediated pregnancy complications have historically relied on the use of peripheral blood immunological assays for diagnosis and pregnancy monitoring. However, these tests often fail to identify many at-risk patients, achieving moderately predictive receiver operating characteristic (ROC) curve AUCs of 0.60-0.70. We previously demonstrated that a microRNA panel comprising 30 microRNAs successfully predicts pregnancy outcome in the first trimester. In our current study we constructed a smaller, more clinically useful seven-microRNA panel from the original panel of 30 microRNAs with equivalent sensitivity and specificity. To select optimal microRNAs for a smaller panel, quantitative RT-PCR on 30 microRNAs was first performed on 48 patients (191 samples) with concurrent immunological testing: TNFα/II-10 ratio, IFNy/II-10, CD56+16+%, NK 50:1 cytotoxicity and T regulatory cells. MicroRNAs were separated into clusters associated with: Th1/Th2 response; T regulatory cell percent; pregnancy risk; treatment response. Seven most differentially expressed microRNAs were selected. The seven microRNA scoring system was then applied to 39 patient samples in the first trimester of pregnancy (19 healthy deliveries, 8 miscarriages, 12 preeclampsia [7 late-onset and 5 early-onset]) and 20 samples in the preconception period (2-10 weeks before conception). Predictive value was assessed. ROC curves for the seven-microRNA panel achieved AUC 0.92 for miscarriage and 0.90 for preeclampsia (blood drawn 34.9±19.2 days post-implantation). For samples measured preconception, ROC curve analysis demonstrated AUC 0.81 for adverse pregnancy outcome. Maternal PBMC microRNA can identify high-risk patients likely to benefit from immunotherapy with improved sensitivity and specificity compared with standard immune assays.

Copyright @ 2015 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

KEYWORDS: Implantation; Miscarriage; Natural killer cell; Preeclampsia; T regulatory cell; TNF-o/II-10 ratio

PMID: 25965838 DOI: 10.1018/j.jri.2015.03.005

Similar articles

First trimester PBMC microRNA predicts adverse pregnancy outcome. [Am J Reprod Immunol. 2014]

Low circulating CD4(+) CD25(+) Foxp3(+) T regulatory cell

Save items

Add to Favorites

levels predict miscarriage risk [Am J Reprod Immunol. 2011

Angiopoietin 1 and 2 serum concentrations in first trimester

Angiopoletin 1 and 2 serum concentrations in first trimester of pregnancy as biomarkers of [Am J Obstet Gynecol. 2014

Review First trimester screening of maternal placental

protein 13 for predicting preeclampsia and : [Placenta. 2012]

Review First-trimester maternal factors and biomarker

screening for preeclampsia. [Prenat Diagn. 2014]

See reviews.

See all.



Effects of Parental Omega-3 Fatty Acid Intake on Offspring Microbiome and Immunity

lan A. Myles*, Nathan B. Pincus®, Natalia M. Fontecilla®, Sandip K. Datta

Bacterial Pathogenesis Unit, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, United States of America

Abstract

The "Western diet" is characterized by increased intake of saturated and omega-6 (n-6) fatty acids with a relative reduction in omega-3 (n-3) consumption. These fatty acids can directly and indirectly modulate the gut microbiome, resulting in altered host immunity. Omega-3 fatty acids can also directly modulate immunity through alterations in the phospholipid membranes of immune cells, inhibition of n-6 induced inflammation, down-regulation of inflammatory transcription factors, and by serving as pre-cursors to anti-inflammatory lipid mediators such as resolvins and protectins. We have previously shown that consumption by breeder mice of diets high in saturated and n-6 fatty acids have inflammatory and immune-modulating effects on offspring that are at least partially driven by vertical transmission of altered gut microbiota. To determine if parental diets high in n-3 fatty acids could also affect offspring microbiome and immunity, we fed breeding mice an n-3-rich diet with 40% calories from fat and measured immune outcomes in their offspring. We found offspring from mice fed diets high in n-3 had altered gut microbiomes and modestly enhanced anti-inflammatory IL-10 from both colonic and splenic tissue. Omega-3 pups were protected during peanut oral allergy challenge with small but measurable alterations in peanut-related serologies. However, n-3 pups displayed a tendency toward worsened responses during *E. coli* sepsis and had significantly worse outcomes during *Staphylococcus aureus* skin infection. Our results indicate excess parental n-3 fatty acid intake alters microbiome and immune response in offspring.

Citation: Myles IA, Pincus NB, Fontecilla NM, Datta SK (2014) Effects of Parental Omega-3 Fatty Acid Intake on Offspring Microbiome and Immunity. PLoS ONE 9(1): e87181. doi:10.1371/journal.pone.0087181

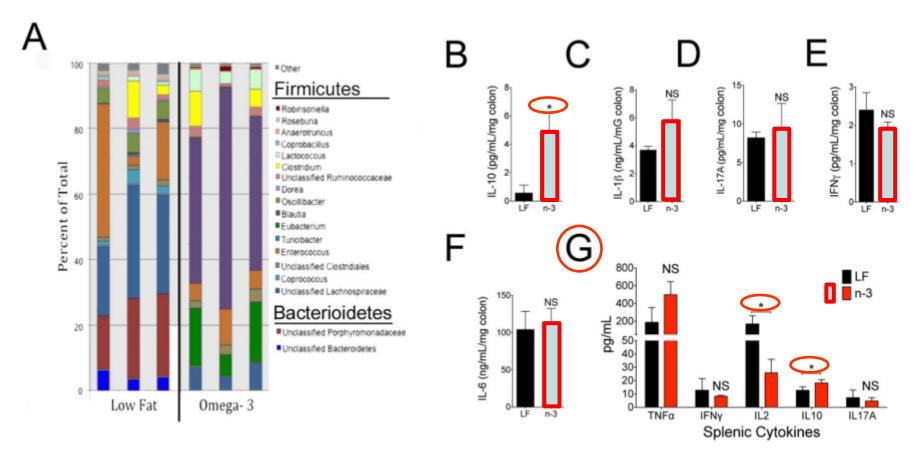


Figure 2. High omega-3 intake altered colonic inflammation and gut microbiome. (a) 16S ribosomal RNA genes in cecal stool samples of female mice. Each bar represents one mouse. Phyla (Bacterioidetes, Firmicutes, or other) are classified into genus or unclassified family members. Further breakdown of composition within each phylum can be found in Table 2. (b-f) Cytokine production from female excised colons stimulated with LPS for 24–72 hours (n=4–6). (g) Cytokine production from male splenocytes stimulated with LPS for 24–72 hours (n=4–6). Results are representative of 2–3 independent experiments in BALB/c mice and displayed as mean+s.e.m. Significance determined by t test. All experiments were repeated with similar results in both genders. Gender is indicated when representative experiments are shown; otherwise, data reflects both male and female mice with matched ratios within experiments. n designates number of mice per experiment. The results from the Low Fat group shown in (a) are a subset of what was previously reported in reference 13. The remaining data is novel. doi:10.1371/journal.pone.0087181.g002

Table 2. n-3 pups had altered microbiomes.

	LF1	LF2	LF3	n-3-1	n-3-2	n-3-3	Statistical comparison of groups
	(Percent	(Percent of Total)			LF v Omega-3		
FIRMICUTES	74.9	69.7	67.1	100	100	100	
Lachn ospiraceae	21.7	35.1	30.7	7.2	4.2	8.4	
Eubacterium	0	0	0	17.7	6.6	18.5	
Oscillibacter	4.5	6.1	5.8	0.5	0.5	0.3	
Blautia	0.2	0.5	0.6	44.4	67.6	47.1	
Turicibacter	0	0.5	0.2	0	0	0	-
Enterococcus	40.7	2.7	17.6	5.4	10.8	5.6	-
Unclassified Clostridiales	1.3	1.6	1.9	2.3	3.1	4	
Coprococcus	1.2	4.2	2.2	0.1	0	0	
Dorea	0.6	1.2	0.4	0	0	0	-
Rumin oco ccaceae	2.2	3.3	1.5	3	0.8	2.6	-
Clostridium	0	11.5	3	10.7	0	5.5	-
Lactococcus	0.6	1.3	1	6.8	3.9	6.1	
Coprobacillus	0.8	0	0.4	0	0	0	-
Anaerotruncus	0.9	0.9	0.9	0.1	0	0	•••
Roseburia	0.2	0.7	8.0	0	0	0	
Robinsoniella	0	0.1	0.1	0.7	1.7	0.8	
BACTERIODETES	22.6	27.9	29.4	0	0	0	
Porp hyr omon ad acea e	16.3	24.4	25.2	0	0	0	
Unclassified Bacteroidetes	6.3	3.5	4.2	0	0	0	
OTHER	2.5	2.4	3.5	1.1	0.8	1.1	
Firmicute:Bacteroidetes	3.3:1	2.5:1	2.3:1	>1e9:1	>1e9:1	>1e9:1	•••
Shannon Diversity Index	1.760	1.993	1.958	1.753	1.225	1.696	-

16S ribosomal RNA genes in cecal stool samples as percent of total yield. Pups from indicated breeder diets were weaned to LF diet either in cages with their littermates. Each column represents one mouse. The column order of mice mirrors the presentation in Figure 2a. LF, Low Fat; n=3, omega-3. Results are representative of 2 independent experiments. Significance determined by t test (phyla) or ANOVA with Bonferroni's correction (genera): *= p value <0.05, ** = <0.01, *** = <0.001, -= not significant. The results from the Low Fat group shown in this table are a subset of what was previously reported in reference 13. The remaining data is novel.

TABLE 1 | Main antenatal factors associated with epigenetic modifications in the offspring.

Factor	Epigenetic mechanism	Route	Clinical effects in the offspring
Maternal supplementation with dietary methyl donors (folic acid, vitamin B12, choline, zinc, methionine, betaine)	Deoxyribonucleic acid (DNA) methylation	Runt-related transcription factor 3 (Runx3)	Increased risk of allergic airway disease in offspring mice (16)
Maternal choline supplementation	DNA and histone methylation	Histone H3, Kmt1a, Kmt1c	Improved development and functioning of the adult rat brain (23)
Maternal zinc supplementation	DNA methylation (gut cells)	Not specified	Anti-inflammatory effects on the intestinal mucosa (26)
Maternal vitamin D deficiency	DNA methylation (placental tissue)	Vitamin D metabolic pathway (1α-hydroxylase, vitamin D receptor, retinoid X receptor)	Preeclampsia development in humans and possible adverse pregnancy outcomes (31)
Low maternal dietary intakes of long- chain polyunsaturated fatty acids	DNA methylation	Angiogenic factor genes	Vascular dysregulation, altered placentation, and increased long-term risk of cardiovascular diseases (32, 33)
Maternal high-fat diet	Histone acetylation	H3K9, H3K14, H3K18 in fetal liver	Alteration in fetal chromatin structure and fetal non-alcoholic fatty liver disease in primates (47)
	Histone acetylation	Hepatic antioxidant enzyme Pon1	Gender differences in the oxidative balance observed later on in life (49)
	Histone acetylation	Fetal surtuin 1 (SIRT1)	Increased susceptibility to fetal non-alcoholic fatty liver disease (50)
Maternal hyperglycemia	Histone modification	Insulin growth factor (IGF-1) promoter	Decreased hepatic IGF-1 mRNA variant levels and H3Me3K36 of IGF-1 gene in male rat offspring. Possibly increased susceptibility to adult-onset insulin resistance (38)
Maternal food restriction resulting in intrauterine growth restriction (IUGR)	DNA methylation	IGF-1 A and B genes; IGF-1 exon 1-2	Increased risk of obesity and related metabolic dysregulation in rats (39)

TABLE 1 | Main antenatal factors associated with epigenetic modifications in the offspring.

Factor	Epigenetic mechanism	Route	Clinical effects in the offspring	
IUGR	Histone acetylation	Histone H3, peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 (PGC-1) and carnitine-palmitoyl-transferase I (CPTI) genes	Possibly increased susceptibility to insulin resistance and diabetes in rats (37)	
	Histone methylation and acetylation	Pancreatic and duodenal homeobox factor-1 (PDX1) gene	Reduced PDX1 expression in rats; possible role on type 2 diabetes development (40)	
Phthalates exposure	DNA methylation hypothesized	Adrenal and gonadal steroidogenesis pathways	Decreased circulating levels of testosterone and aldosterone in adult male offspring and of estradiol in adult female offspring in rats (58)	
	Global DNA hypermethylation in CD4+ T cells	TH2 differentiation genes, including the GATA-3 repressor of zinc finger protein 1 (Zfpm1)	Increased risk for allergic airway disease (60)	
Bisphenol A exposure	DNA methylation	Genes involved in mammary gland development	Increased mammary cancer risk in rats (63)	
Maternal exposure to Acinetobacter lwoffii during pregnancy	Histone acetylation	T-helper 1 and T-helper 2 relevant genes in CD4+ T cells	Reduced risk of asthma-like disease in mice (156).	

3

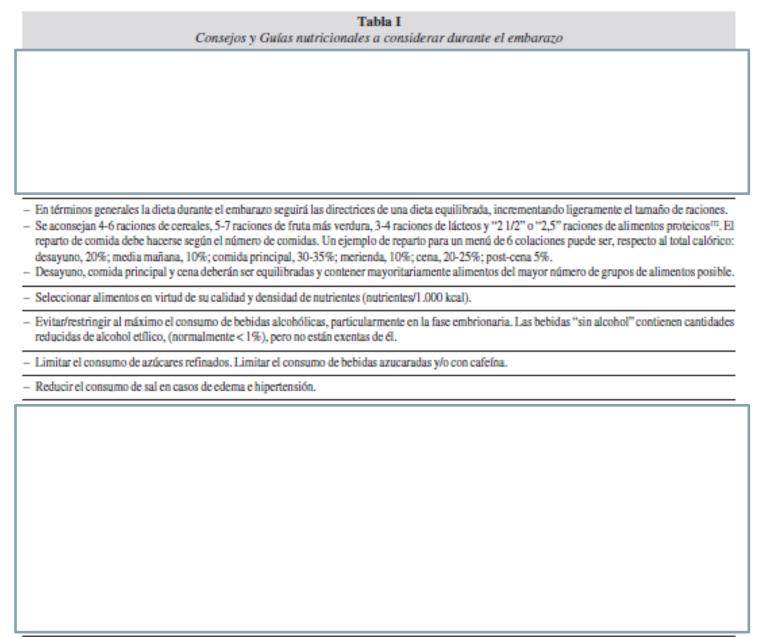
Tabla I

Consejos y Guías nutricionales a considerar durante el embarazo

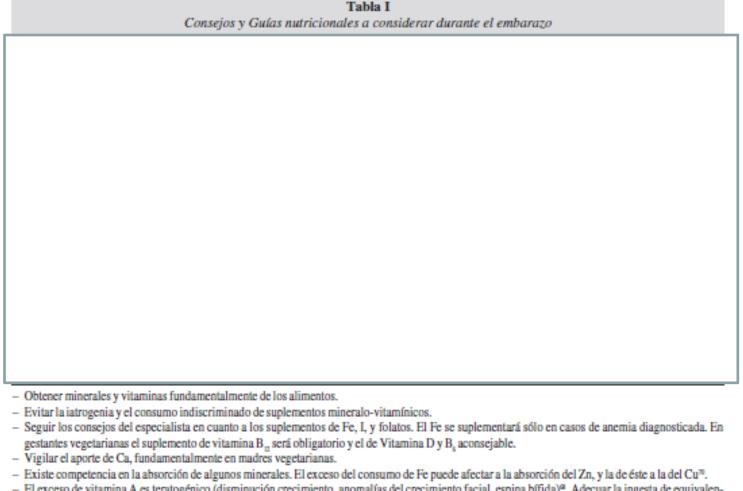
- Dieta muy individualizada.
- Respetar dentro de lo posible apetencias y aversiones individuales
- Evitar el consumo de alimentos crudos o poco cocinados (carnes y derivados, pescados) por el riesgo alimentario que implican⁵⁷.
- Beber agua en cantidad adecuada durante el día y en las comidas (8-9 vasos)
- 5 o más tomas de alimentos para evitar los baches hipoglucemiantes, los vómitos y la pirosis.
- No ir a la cama antes de dos horas de haber terminado de cenar, para evitar el reflujo esofágico. El resopón o post-cena es muy aconsejable cuando la separación entre cena y desayuno es prolongada.

separacion entre cena y desayuno es proiongada. - Evitar la pica entre horas ⁶⁰ .					

Esta tabla ha sido elaborada a partir de información de muchos tratados de nutrición, entre ellos resaltaremos 24,23,43,944.



Esta tabla ha sido elaborada a partir de información de muchos tratados de nutrición, entre ellos resaltaremos=12.54,000.00



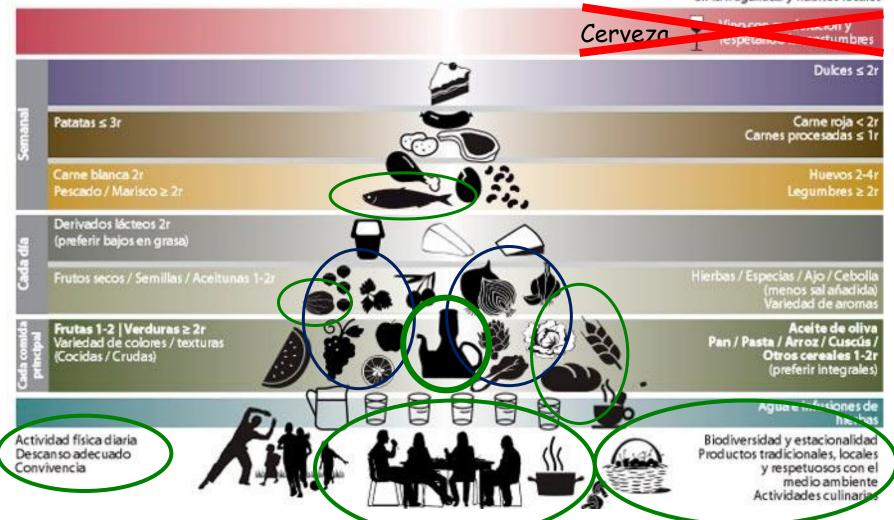
- El exceso de vitamina A es teratogénico (disminución crecimiento, anomalías del crecimiento facial, espina bífida)^a. Adecuar la ingesta de equivalentes de retinol con β-carotenos.
- El exceso de vitamina Β_c, produce disfunción sistema nervioso^π.
- El exceso de vitamina C (> 2 g/día) incrementa el riesgo de escorbuto en el neonato[®], y el riesgo de cálculos renales de ascorbato[®], posiblemente interfiere con el estrógeno placentario y con el metabolismo y absorción de vitamina B₁₀, produciendo en las gestantes cefaleas, fatiga, hemólisis, náuseas, vómitos, hipoglucemia, hipercolesterolemia[®].
- Evitar el consumo de tabaco y drogas.
- Evitar el consumo de fármacos contraindicados particularmente en el periodo embrionario o cuando se sospeche de probabilidad de embarazo⁶⁰.

Esta tabla ha sido elaborada a partir de información de muchos tratados de nutrición, entre ellos resaltaremos 2422,445944.

Pirámide de la Dieta Mediterránea: un estilo de vida actual

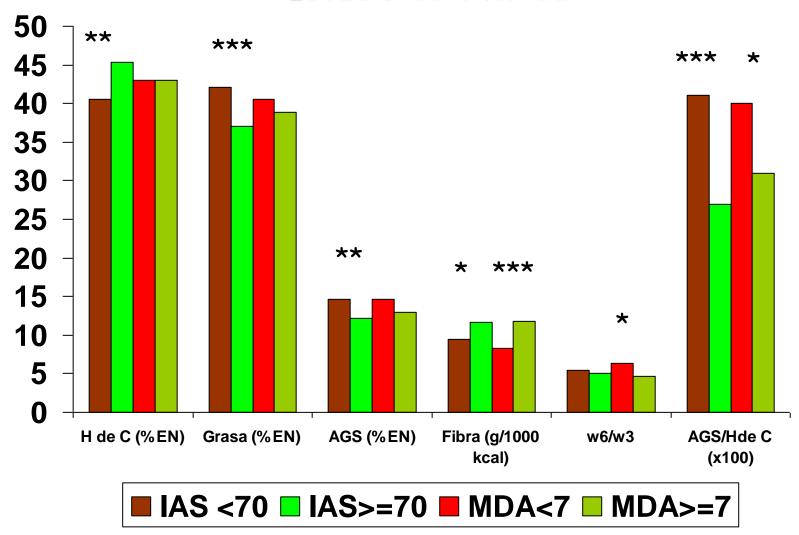
Guía para la población adulta

Medida de la ración basada en la frugalidad y hábitos locales





Gestación y Dieta 1er trimestre Estudio de Mérida



Conclusiones

El embarazo es un periodo clave para el desarrollo y maduración

La dieta materna condiciona crecimiento del embrión y el feto, pero también la programación prenatal Existe programación fetal del sistema inmune Entre los factores claves se encuentran

- Las proteínas y los aminoácidos
- Los ácidos grasos esenciales (ojo exceso)
- Minerales, vitaminas ¿compuestos bioactivos?

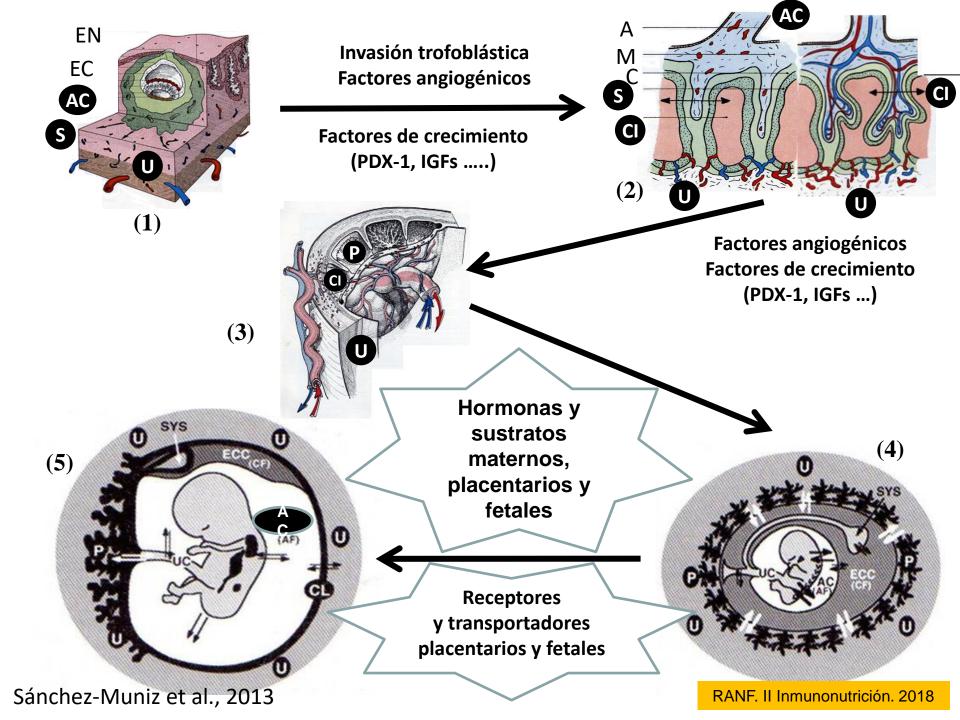
La genética y la epigenética (ambiente materno) son clave en la Instauración de la inmunocompetencia

La adherencia a la dieta mediterránea parece capital.

Dieta plural, balanceada, compuestos minoritarios. Adecuada para microbiota y procesos inflamatorios.

Reduce la resistencia a la insulina, reduce los niveles de cortisol y anula los efectos "negativos" de ciertos polimorfismos

Muchas gracias por su atención



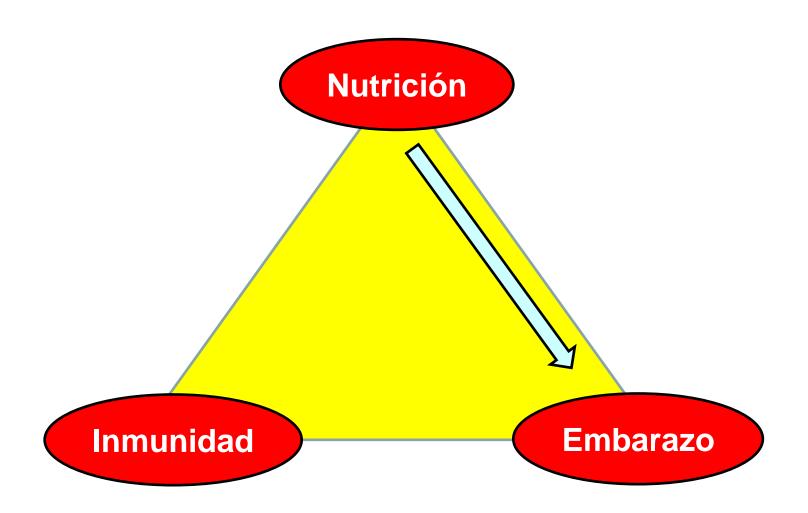
Cambios adaptativos durante embarazo

Homeorresis

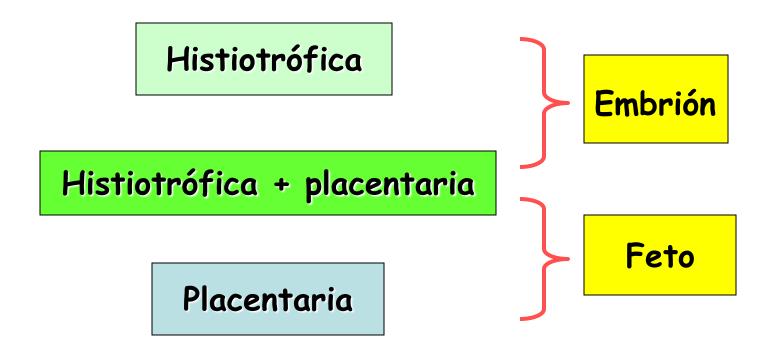
Fase anabólica Creación reserva materna

Fase catabólica Redistribución y utilización de la reserva

Crecimiento fetal exponencial Preparación parto Preparación lactancia



Alimentación del futuro ser en gestación



Aspectos cualitativos, alimentación gestante

```
Distribución energética
Hidratos de carbono*:
        Simples: <10%
        Complejos: 45-50%
Proteinas:
        12-20% (15%)
Grasas:
        25-35%
        AGS: <10% (<7%)
        AGP: <10% (4-7,5%)
                n-6 \rightarrow linoleico (3-6\%)
                n-3 \rightarrow linolénico (0,5-1%), EPA + DHA (0,5%)
                        problemática pescados azules
        AGM: El resto (15-25%)
```

Aspectos cuantitativos, alimentación gestante (1)

Energía: En función de la actividad física, Incrementar 250 kcal (2ª mitad) (~2300 +250) * Nunca menos de 1500 kcal ** Embarazos gemelares 2500-3000 kcal Embarazos múltiples 3000-3500 kcal

Proteínas: Se incrementan del orden 30% (41 +15 g)
Crecimiento ***, neoglucogénesis
Adultas normales 0.8-1 g/kg peso/día + 15 g/día
Adolescentes (11-14 años): 1,7 g/kg peso/día
(15-18 años): 1,5 g/kg peso/día

Malnutridas: 2g/kg peso día Embarazo gemelar: 110 g/día

Embarazo múltiple: 140-150 g/día

Fibra: 10-15 g/1000 kcal. Todo tipo. Evitar estreñimiento atónico.

Aspectos cuantitativos, alimentación gestante (2)

Agua:

1,23-1,5 ml/kcal (2,5-3,5 l/día)

Para retener 1 g de proteína hay que retener 1 g de agua

Micronutrientes: Valores recomendados específicos,

Excepto, hierro y vitamina A, todos los nutrientes están incrementados*

Minerales:

Ca, ↑ 75%; Zn y Mg ↑ 30%; Yodo ↑ 20%; Fe??

Vigilar incrementos indiscriminados

"La deficiencia de yodo es, mundialmente y después la inanición extrema, la causa nutricional más frecuente de retraso mental prevenible" (OMS, 1986).

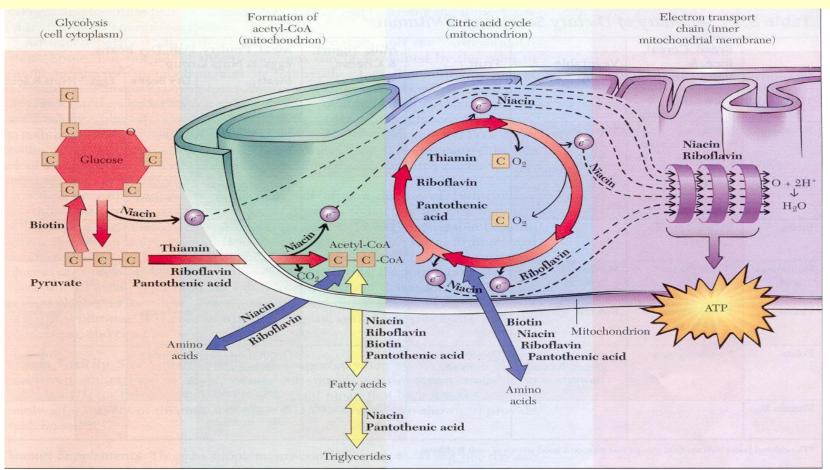
<u>Derechos de la Infancia</u>: 1- "Todo niño(a) tiene derecho a un aporte adecuado de yodo para asegurar su desarrollo normal".

2- "Toda madre tiene el derecho a una ingesta adecuada de yodo durante el embarazo, para asegurar que sus hijos(as) alcancen el desarrollo mental potencial óptimo"

Aspectos cuantitativos, alimentación gestante (2)

Vitaminas:

Fólico \uparrow 50% (400 + 200 mcg), vitamina D \uparrow 100% (pescado azul); Vitamina C \uparrow 30%; Vitamina E \uparrow 25%; otras \uparrow 10-20%



Aspectos cuantitativos, alimentación gestante (2)

Vitaminas:

Fólico \uparrow 50% (400 + 200 mcg), vitamina D \uparrow 100% (pescado azul); Vitamina C \uparrow 30%; Vitamina E \uparrow 25%; otras \uparrow 10-20% Ojo suplementos indiscriminados

- El exceso de vitamina A: teratogénico (crecimiento facial, disminución crecimiento, espina bífida). Adecuar con beta-carotenos
- El exceso de Vitamina B₆: Disfunción sistema nervioso.
- •El exceso de **Vitamina C**: >2g/día: interfiere con el estrógeno placentario y con el metabolismo y absorción de Vitamina B_{12} , produciendo: cefaleas, fatiga, hemólisis, náuseas, vómitos, hipoglucemia, hipercolesterolemia.

Otros:

Compuestos biactivos ¿¿??

El embarazo no es momento de "probaturas". Expresión génica

TABLE 2 | Main epigenetic modifications associated with neonatal nutrition.

Type of feeding	Epigenetic mechanism	Route	Clinical effects
Human breast milk	Unclear	Nuclear factor- κB (NF-κB) pathway inhibition	Decreased secretion of interleukin (IL) 8 in human intestinal cells; possible protective effect on necrotizing enterocolitis (NEC) development (65)
	Unclear	Peroxisome proliferator- activated receptor-y (PPARy)	Counterbalance of the increased risk of obesity associated with PPARγ2 Pro12Ala polymorphism in adolescents (71)
	Unclear	Hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase	Lower serum levels of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in adults who were breastfed as infants (73)
Formula feeding	Histone hyperacetylation	Inflammatory and pattern- recognition receptor genes (including IL-8 and toll-like receptor 4)	Mild lesions on intestinal mucosa; possible predisposing role for NEC development (77)

Deficiencias más comunes

En la mayoría de países occidentales las mujeres embarazadas tienen deficiencias de hierro, vitamina D y ácido fólico.

Hierro:

La prevalencia de anemia ferropénica entre las mujeres embarazadas está en torno al 38%.

(↓hierro es una adaptación evolutiva frente a posibles infecciones). Durante el embarazo las necesidades de hierro aumentan, hacia el final del tercer trimestre pueden alcanzar los 30mg/día.

↑ absorción ↑ 50%-250%

Tratamiento habitual

- 1 alimentos ricos en hierro,
- \downarrow alimentos que contengan sustancias que impidan su absorción (calcio, fibra, ácido fítico, etc.)

Suplementos.

La hepcidina ↓absorción de hierro (evitar el exceso negativo en el desarrollo neuronal del feto).

Molestias gastrointestinales y riesgo de macrocitosis.

Competencia del Fe en la absorción de otros minerales como el Zn.

Un reciente metaanálisis \rightarrow la suplementación en embarazadas era efectiva, especialmente cuando se tomaba el suplemento con comida.

En caso de anemia previa, embarazo múltiple, embarazos consecutivos con menos de 1 año de espera entre ambos, madres veganas y/o vegetarianas, el nivel de hierro (ferritina), debe vigilarse frecuencia.

Vitamina D:

Mujeres de piel oscura, mujeres que viven en latitudes donde la luz solar es escasa, <u>embarazadas en meses de invierno y mujeres obesas</u>, son las más vulnerables a esta deficiencia.

En las mujeres obesas, (IMC >30 kg/m²) la vitamina D3 circulante puede quedar atrapada en el tejido adiposo donde no estaría disponible para su metabolización en el hígado. Problemática pescado graso

Ácido Fólico:

Esta vitamina debe ser aumentada durante <u>la planificación del embarazo</u>, debido a que es necesaria los primeros 20 días para prevenir defectos del tubo neural. Debe ser aumentada en las mujeres obesas.

Suplementos elevados de folato saturan el metabolismo del ácido fólico y aparecen cantidades elevadas de folatos sin metabolizar (poca afinidad hepática y poca capacidad enzima dehidrofolato reductasa)

SINDROME ALCOHÓLICO FETAL

1. Retraso del Crecimiento Intrauterino

disminución peso, talla, perímetro cefálico, peso craneal A veces se mantiene el retraso durante infancia y adolescencia

2. Aspectos faciales característicos

Fisuras palpebrales cortas (ojos pequeños y alargados)

Nariz pequeña

Filtrum poco diferenciado

Labios delgados

3. Disfunción General del Sistema Central

Irritabilidad, temblores. Hiperactividad e hiperexcitabilidad

Disminución del reflejo de succión

Retraso mental

Disminución generalizada de la atención. Dificultad de aprendizaje

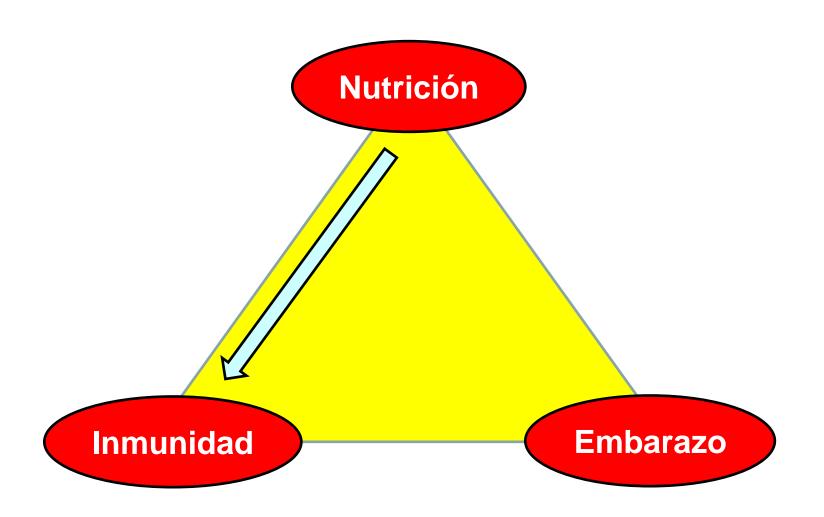
Alteraciones del comportamiento

4. Alteraciones viscerales:

Esqueleto, cardiovasculares, renales, oculares

FAS: Síndrome alcohólico fetal (todas o casi todas las alteraciones)

FAE: Efectos del alcohol sobre el feto (pocas alteraciones o poco evidentes)



Test de O'Sullivan

Glucosa basal

50 g glucosa



1h

<140 mg/dL Tolerancia normal



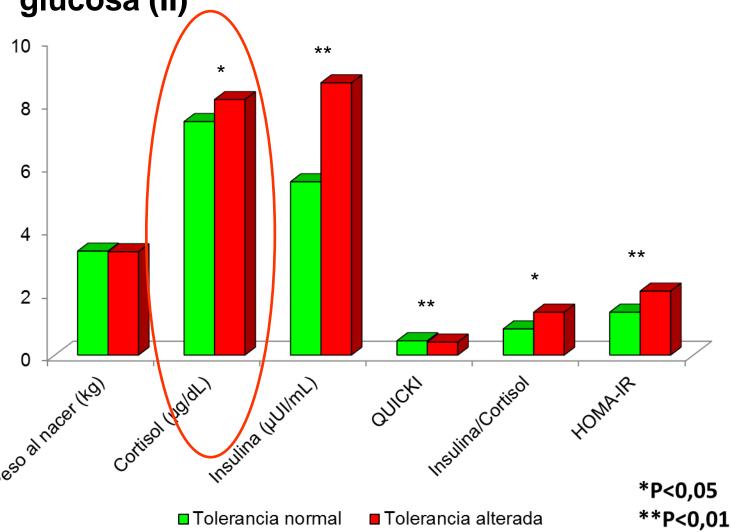
≥140 mg/dL Tolerancia alterada

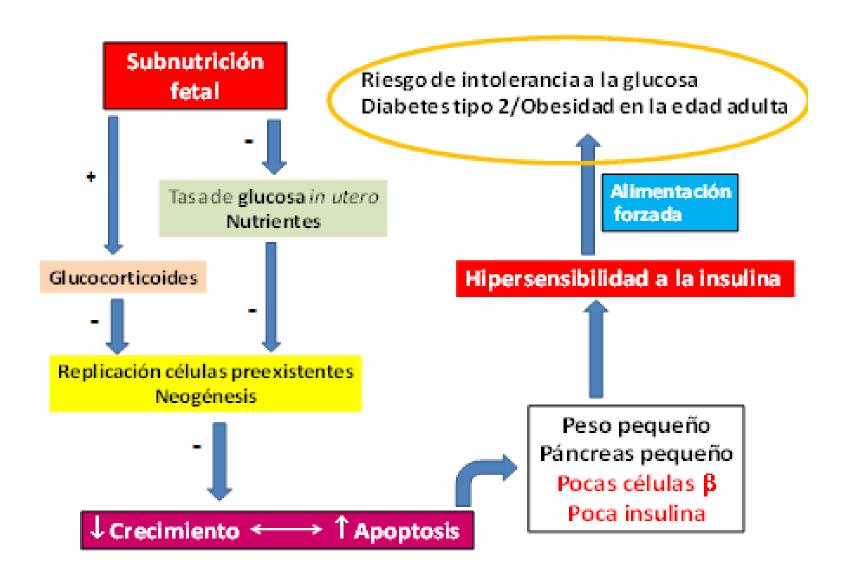
100 g glucosa

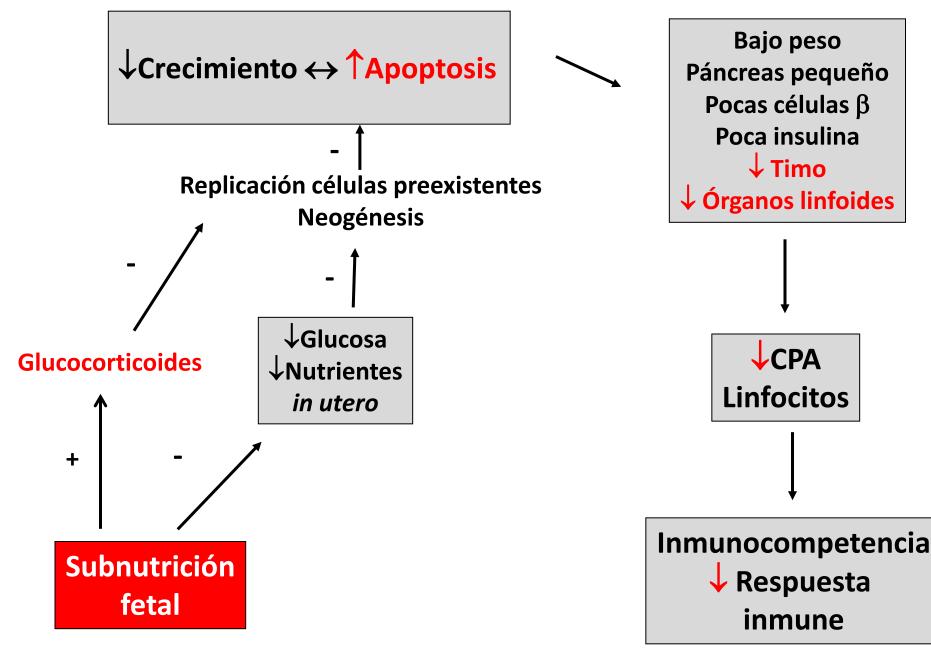
Basal, 105 mg/dL 1h, 190 mg/dL 2h, 165 mg/dL 3h, 145 mg/dL

Uno o ningún valor superior Tolerancia alterada 2 Valores superiores Diabetes gestacional

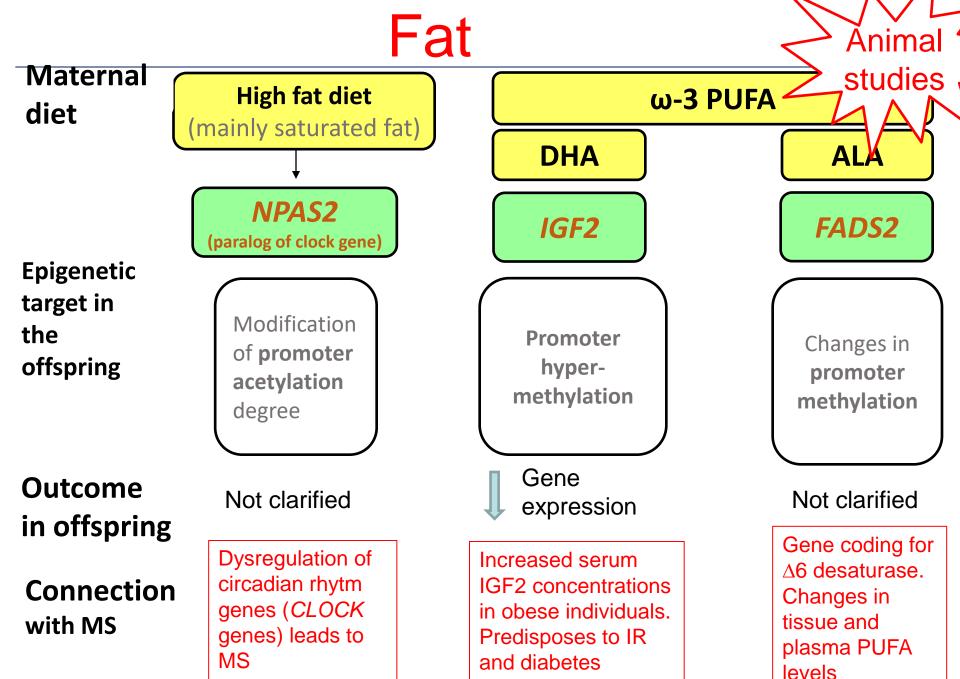
RESULTADOS Antropometría y sensibilidad/resistencia a la insulina en función de la tolerancia materna a la glucosa (II)







RANF. II Inmunonutrición. 2018



Lorite et al., JPB (2017)

RANF. II Inmunonutrición. 2018