

Palabras clave

Programación fetal, micronutrientes, enfermedades cardiovasculares.

Abreviaturas utilizadas

NO: Oxido nítrico

NOS: Oxido nítrico sintasa

Síntesis Inicial

La ingesta inadecuada de micronutrientes durante la vida prenatal y postnatal temprana puede programar alteraciones cardiovasculares, renales y metabólicas en la vida adulta.

Se postulan diversos mecanismos, como cambios epigenéticos, alteraciones morfológicas, hormonales y metabólicas, y activación de procesos apoptóticos.

Las deficiencias maternas de zinc, hierro y vitamina A se asocian con un menor número de nefrones, anomalías cardíacas y resistencia a la insulina en los hijos.

Además, se encontró una relación inversa entre el consumo materno de zinc, calcio y hierro y los valores de presión arterial de los hijos.

ORIGEN FETAL DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

La hipótesis de Barker, sobre los orígenes fetales de las enfermedades de los adultos, sugiere que una injuria durante la vida fetal, que conduce a un crecimiento intrauterino restringido, no solo resulta en un bajo peso al nacer, sino también pone en marcha respuestas adaptativas que pueden llevar a la pérdida de unidades estructurales (nefrones, cardiomiocitos, células pancreáticas β , células de músculo esquelético) a expensas de mantener el desarrollo de otros órganos, como el cerebro.^{1,2}

Importancia de un consumo adecuado de micronutrientes

La ingesta inadecuada de micronutrientes durante los períodos críticos del crecimiento se ha convertido en un problema de salud importante en los países desarrollados y en vías de desarrollo, particularmente en las mujeres embarazadas, los lactantes y los niños que tienen una dieta desequilibrada. Este trastorno nutricional incluye la defi-

ciencia de minerales y vitaminas, como zinc, hierro, calcio, vitamina A y vitamina D, que son necesarios en pequeñas cantidades para procesos bioquímicos y metabólicos. La deficiencia de micronutrientes, conocida también como desnutrición oculta, no solo se presenta en individuos malnutridos, sino también en aquellos con un peso corporal adecuado o elevado.²

En nuestro país, la encuesta de nutrición y salud realizada por la Dirección Nacional de Salud Materno Infantil del Ministerio de Salud de la Nación (ENNyS 2004-2005) revela el estado nutricional de niños de 6-72 meses, mujeres embarazadas y en edad fértil, según región y nivel socioeconómico. Se registró una ingesta inadecuada de diversos micronutrientes con una prevalencia de anemia del 16,5% en menores de 6 años y de 35,3% en niños de 6-23 meses. La prevalencia de deficiencia subclínica de vitamina A en niños de 2-5 años fue 14,3 y 2,8% de los niños de 6-23 meses. Los niños que pertenecen a hogares de bajo nivel socioeconómico presentaron mayor prevalencia de condiciones de inadecuación nutricional.

En los últimos años, evidencias clínicas y experimentales han demostrado que la deficiencia de micronutrientes en niños y embarazadas constituye una causa de morbimortali-

dad importante, dado que induce un menor peso al nacer y programa enfermedades cardiovasculares, renales, metabólicas y endócrinas en la vida adulta. La deficiencia de micronutrientes durante la gestación puede afectar el desarrollo fetal mediante múltiples mecanismos e inducir adaptaciones fetales durante períodos críticos de la organogénesis, que determinan la capacidad funcional de los sistemas cardiovascular, renal y metabólico. Dentro de estos mecanismos se encuentran cambios epigenéticos, alteraciones morfológicas, activación de procesos apoptóticos y alteraciones hormonales y metabólicas.³

Los cambios epigenéticos del ADN están dados por la metilación de nucleótidos de citosina en secuencias citosina-guanina, ubicados generalmente en las regiones promotoras de los genes. Determinados nutrientes, que son cofactores y dadores de grupos metilos, como la colina, la niacina, el ácido fólico, la vitamina B12, la vitamina C, la metionina, el glutatión, el zinc y el selenio, regulan la expresión génica al controlar estas reacciones de metilación. Alteraciones en los patrones de metilación del ADN han resultado en individuos adultos con mayor peso, mayor porcentaje de grasa corporal, aumento de la resistencia a la insulina y elevados valores de presión arterial.⁴

Las deficiencias severas de micronutrientes pueden generar efectos teratogénicos en el feto, mientras que las restricciones moderadas de estos pueden causar daños más leves, entre los que podrían encontrarse una menor oxigenación tisular como resultado de una anemia, un incremento del estrés oxidativo, una mayor activación de la apoptosis o alteraciones en el desarrollo de los órganos.³

Además, la deficiencia de micronutrientes durante la gestación y la lactancia puede predisponer al desarrollo del síndrome metabólico en la vida adulta. Estudios en animales mostraron que la deficiencia global o aislada de minerales y vitaminas durante la vida fetal y perinatal induce alteraciones del metabolismo lipídico y glucídico, incremento de la grasa corporal y resistencia a la insulina.³

Por otra parte, las deficiencias de zinc y hierro pueden inhibir el crecimiento fetal al reducir la actividad del factor de crecimiento insulino-simil 1 y sus receptores. El crecimiento fetal restringido está asociado al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y renales en la vida adulta.⁵

Por último, el incremento de los niveles de glucocorticoides se ha asociado con el crecimiento intrauterino restringido, alteraciones en los procesos de nefrogénesis, elevados niveles de presión arterial, modificaciones del metabolismo de las grasas, resistencia a la insulina y variaciones del eje hipotálamo-hipófisis adrenal en la vida adulta. Durante el desarrollo normal, los niveles circulantes de glucocorticoides en el feto son relativamente bajos en comparación con los maternos, debido a la expresión de la enzima 11 β -dehidroxiesteroide deshidrogenasa 2 placentaria, que convierte la corticosterona en la rata, y el cortisol en el hombre, en metabolitos no activos. Esta enzima se encontró disminuida ante deficiencias maternas de cobre, zinc y vitamina E.³

PROGRAMACIÓN DE ALTERACIONES DE LOS SISTEMAS RENAL, CARDIOVASCULAR Y METABÓLICO EN LA VIDA ADULTA POR DEFICIENCIA DE MICRONUTRIENTES

El consumo materno de vitaminas y minerales durante el embarazo puede influir en el desarrollo de los sistemas renal, cardiovascular y metabólico, y, por lo tanto, impactar en los niveles de la presión arterial de los niños e individuos adultos.

Alteraciones renales

Trabajos experimentales han demostrado que la deficiencia de diferentes micronutrientes durante la vida fetal puede alterar el desarrollo y la funcionalidad del riñón en la vida adulta.

Así, por ejemplo, la restricción de zinc durante la vida fetal y la lactancia induce, en ratas macho adultas, una disminución de la tasa de filtración glomerular asociada a una reducción en el número de nefrones y de la superficie de filtración glomerular, un incremento del estrés oxidativo renal, la activación de los procesos apoptóticos y fibróticos, proteinuria y una disminución en la actividad del sistema del NO renal. De este modo, la deficiencia de este micronutriente puede contribuir a un incremento de la presión arterial en la vida adulta.^{6,7}

Resultados similares se observaron en modelos animales de deficiencia de hierro y vitamina A durante la vida intrauterina y postnatal temprana. Más aún, las crías expuestas a una restricción prenatal de hierro presentan un mayor cambio de la presión arterial en respuesta a la ingesta de sodio en la vida adulta.³

Alteraciones cardiovasculares

Múltiples micronutrientes, como el zinc, el hierro, el ácido fólico y las vitaminas A y D, cumplen importantes funciones en el desarrollo intrauterino del corazón y los vasos sanguíneos.

La deficiencia de zinc ha sido asociada con una alta incidencia de anomalías cardíacas fetales, debido a la disminución en la expresión de genes específicos cardíacos que contienen factores de transcripción zinc-finger y a una excesiva muerte celular embrionaria en tejidos poblados por células de la cresta neural, que son esenciales para la morfogénesis normal del corazón. Se observó, además, que la restricción de zinc durante la vida fetal y la lactancia induce una disminución de la actividad de la NOS en arterias, asociada a una menor expresión proteica de la isoforma endotelial de la NOS y a una menor capacidad de relajación del músculo liso vascular.⁸

Por otra parte, la deficiencia de hierro durante el período embrionario resulta en un retraso del desarrollo vascular, una disminución del número de cardiomiocitos y de capilares cardíacos y un incremento compensatorio del tamaño del corazón.⁹

Las concentraciones de folatos determinan un adecuado desarrollo y funcionalidad vascular, dado que estos constituyen un sustrato esencial para la división y diferenciación celular, son dadores de grupos metilos, intervienen en el metabolismo de la homocisteína y estimulan la vasodilatación dependiente del endotelio. Los folatos aumentan la expresión de la isoforma endotelial de la NOS y la biodisponibilidad del NO, al actuar como un agente antioxidante y al disminuir los niveles de homocisteína que es un atrapador de NO.⁸

Durante el embarazo, la disminución de ácido fólico y el incremento de la homocisteína se asocian con complicaciones vasculares de la madre y del recién nacido, abortos espontáneos, preeclampsia, desprendimientos de la placenta y bajo peso al nacer.¹⁰

La vitamina A es una importante molécula de señalización, capaz de interactuar con receptores nucleares que regulan factores de crecimiento esenciales para el desarrollo de una población de células precursoras pluripotentes cardíacas. Estas células son esenciales para el desarrollo del tubo cardíaco, ya que dan origen al ventrículo derecho y al tracto de salida y permiten una correcta alineación de las grandes arterias. Además, se ha reportado la participación de esta vitamina en la formación del epicardio, la maduración ventricular, la génesis de las arterias coronarias y la separación de las cámaras cardíacas. Estudios realizados en humanos y animales demostraron que tanto la deficiencia de ácido retinoico como su exceso se asocian con malformaciones congénitas, principalmente en la región del tracto de salida, como lo son la doble salida del ventrículo derecho, la transposición de las grandes arterias y la persistencia del tronco arterioso.¹⁰

La deficiencia materna de vitamina D en animales altera el desarrollo metabólico y contráctil del corazón al modificar la síntesis de proteínas miofibrilares. Sin embargo, en humanos, no se encontró asociación entre los niveles maternos de esta vitamina y la presión arterial o la estructura y función de arterias y corazón en los hijos.¹⁰

Impacto sobre los valores de Presión Arterial

Estudios realizados en pacientes mostraron una asociación entre las alteraciones en el metabolismo del zinc, que llevan a una deficiencia, y la etiopatogenia de enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión arterial. Existen estudios que muestran una relación inversa entre el consumo de zinc y el contenido de zinc de la membrana del eritrocito, con la presión arterial en una población lactovegetariana de la India.

Sin embargo, hasta el momento no hay revisiones sistemáticas o metaanálisis que evalúen la relación entre la deficiencia de zinc y/o los programas de suplementación en diferentes períodos de la vida y la incidencia de enfermedades cardiovasculares y renales en países desarrollados y en desarrollo. Por otra parte, también se ha mostrado que una deficiencia severa durante la vida adulta no modifica la presión arterial en ratas normotensas, pero puede agravar la hipertensión arterial en ratas espontáneamente hipertensas.

Se ha demostrado que ratas expuestas a restricción moderada de zinc durante la vida fetal y el crecimiento desarrollan hipertensión arterial y presentan una disminución de la actividad del sistema del NO vascular. Probablemente, esto podría ser debido a una reducción de los depósitos de zinc lábiles requeridos para mantener el centro zinc-tetratiolato de la NOS, enzima limitante para la formación de NO.^{8,9}

Con respecto al hierro, los pocos estudios realizados en humanos han encontrado relaciones controvertidas entre los niveles de hemoglobina o hierro maternos y los valores de presión arterial de sus hijos. Por ejemplo, el estudio longitudinal Avon demostró que los niños de siete años cuyas madres consumieron suplementos de hierro durante el embarazo presentaron menores niveles de presión arterial. Sin embargo, la suplementación conjunta de hierro, ácido fólico y zinc en mujeres embarazadas con deficiencia de hierro no modificó los niveles de presión arterial de los hijos a los 6-8 años de edad. Contrariamente, el proyecto Viva y un estudio realizado en Argentina descubrieron que la suplementación de hierro durante el primer trimestre del embarazo induce un incremento de la presión arterial en los niños. Mientras tanto, los estudios realizados en animales demostraron que las crías nacidas de madres expuestas a una restricción de hierro durante el embarazo presentan bajos pesos al nacer, pero mayor porcentaje de tejido graso visceral y corporal, así como un aumento de la presión arterial y la obesidad en la adultez. Más aún, se ha reportado que el incremento de la presión arterial persiste aun cuando se restituye el adecuado aporte de hierro a partir del nacimiento.

Los resultados controvertidos entre los estudios clínicos y los realizados en animales podrían deberse a que la deficiencia de hierro y la anemia materna resultan ser más severas en los modelos animales que en algunos estudios clínicos. Por otra parte, los estudios realizados en animales mostraron cambios en la presión arterial a partir de la pubertad, mientras que los estudios clínicos fueron realizados en niños en edad preescolar. Por ello, es necesario el seguimiento de los niños hasta mayores edades.¹⁰

Por otra parte, estudios clínicos y realizados en animales encontraron una asociación entre las concentraciones prenatales de calcio y los niveles de presión arterial que se alcanzan en la vida posnatal. Un estudio mostró que la ingesta de calcio durante el embarazo está inversamente relacionada con la presión arterial sistólica de los niños al mes de vida y con la presión arterial diastólica a los 6 y 12 meses de edad. En el proyecto Viva, la ingesta dietaria de calcio durante el embarazo también se asoció inversamente con la presión arterial sistólica a los 6 meses de edad (-1.1 mm Hg/500 mg de calcio consumido), pero no a los tres años, lo que sugiere que este efecto no persiste en el tiempo.¹⁰ Más aún, la suplementación materna de calcio indujo una reducción de la presión arterial media en niños argentinos de 7 años, así como de la presión arterial diastólica en niños de Oregón de 3 meses y a los 2 años de edad. La suplementación materna con vitamina A no generó cambios en la presión arterial de niños entre los 11 y los 13 años.

Alteraciones metabólicas

La deficiencia de micronutrientes puede alterar el desarrollo pancreático e inducir alteraciones en el metabolismo de la insulina. Existen evidencias de que la vitamina A promueve la generación y diferenciación de las células-β. En ratas, la deficiencia de vitamina A durante la vida fetal y el crecimiento posdestete induce una reducción del tamaño y número de células-β y de la concentración plasmática de insulina, así como un incremento de la glucemia.

Por otra parte, se ha demostrado que la restricción materna de zinc puede modular de manera irreversible la síntesis de insulina en la vida adulta, dado que esta hormona se almacena en las células β del páncreas y forma complejos con el zinc. Se ha reportado también una disminución de los niveles de insulina plasmática en ayunas y luego de una sobrecarga de glucosa en ratas adultas sometidas a una deficiencia de zinc durante la vida fetal. Finalmente, los estudios

realizados en animales muestran resultados inconsistentes acerca de los efectos de la deficiencia de hierro sobre el metabolismo de la insulina, y la suplementación prenatal de zinc, ácido fólico y hierro no modifica las concentraciones de insulina, la glucemia y el parámetro HOMA en ayunas en niños de 6 a 8 años de edad.¹⁰

CONCLUSIÓN

Las evidencias mostradas pueden resumirse en la figura 34-1. De estas surge la importancia de una mayor contribución de la investigación biomédica básica y clínica para dilucidar los mecanismos involucrados en el desarrollo de patologías cardiovasculares en el adulto asociadas con deficiencias de micronutrientes. Esto permitirá generar conciencia en la sociedad y en el área médico-asistencial sobre la importancia de una dieta balanceada, especialmente durante el embarazo y el crecimiento,

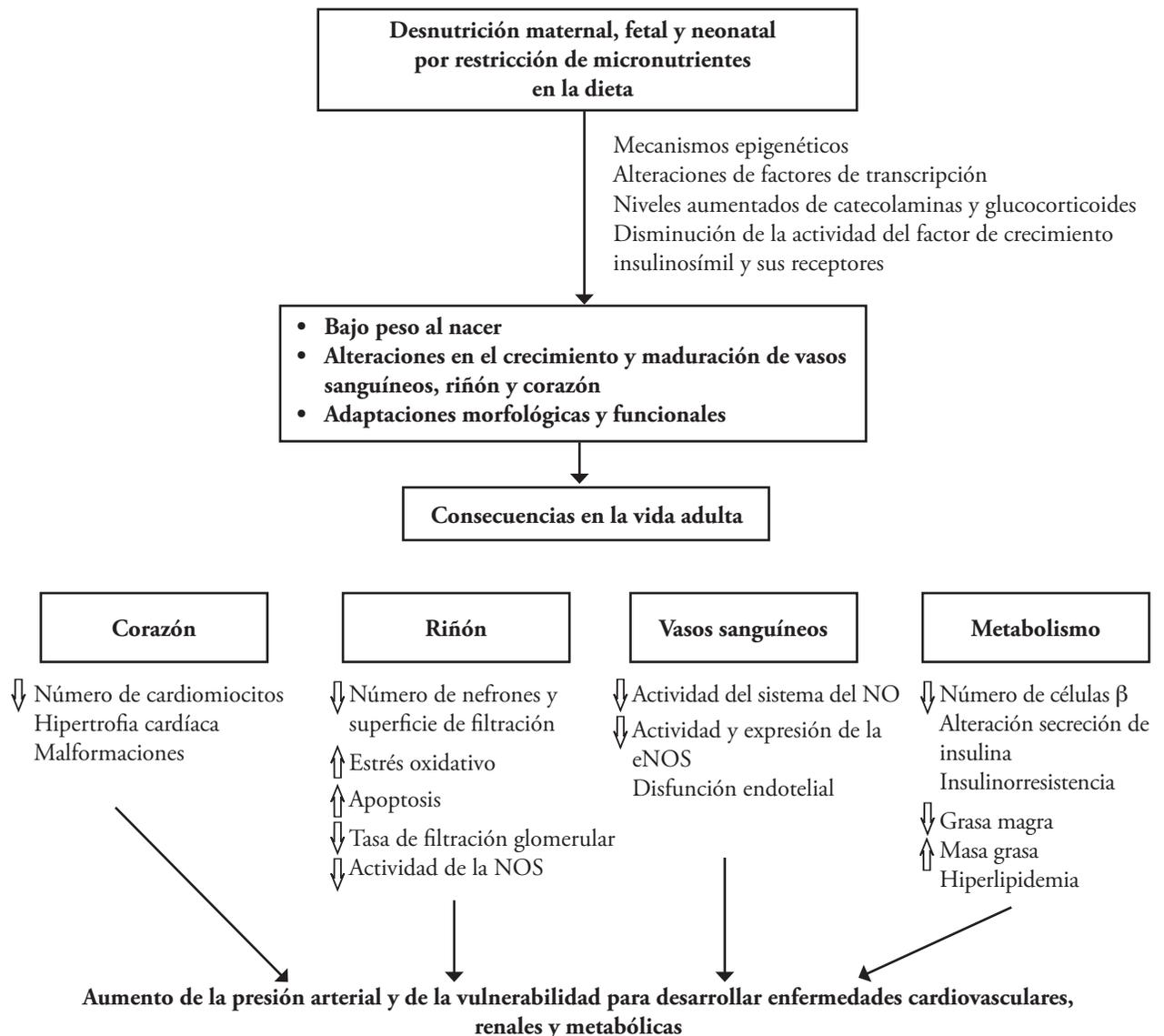


Figura 34-1. Efectos de la deficiencia de micronutrientes durante la vida fetal y el crecimiento en el sistema cardiovascular, el riñón y el metabolismo en el adulto.

y el desarrollo de programas de suplementación adecuados que redundarán en una mejor calidad de vida en el adulto.

Bibliografía sugerida

1. Warner, M.J. y Ozanne, S.E. Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease. *Biochem J* 2010; 427:333-347
2. Barker, D.J.; Bagby, S.P. y Hanson, M.A. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2(12):700-707.
3. Christian, P. y Stewart, C.P. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. *J Nutr* 2010; 140(3):437-445.
4. Sinclair, K.D.; Allegrucci, C. y col. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(49):19351-19356.
5. Hanna, L.A.; Clegg, M.S. y col. The influence of gestational zinc deficiency on the fetal insulin-like growth factor axis in the rat. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010; 235(2):206-214.
6. Tomat, A.; Elesgaray, R. y col. Exposure to zinc deficiency in fetal and postnatal life determines nitric oxide system activity and arterial blood pressure levels in adult rats. *Br J Nutr.* 2010; 104:382-389.
7. Tomat, A.L.; Inserra, F. col. Moderate zinc restriction during fetal and postnatal growth of rats: effects on adult arterial blood pressure and kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295: R543-R549.
8. Tomat, A.L.; Costa, M.A. y Arranz, C.T. Zinc restriction during different periods of life: Influence in renal and cardiovascular diseases. *Nutrition* 2011; 27: 392-398
9. Thornburg, K.L.; Loucy, S. y Giraud, G.D. The role of growth in heart development. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2008; 61:39-51.
10. Arranz, C.T.; Costa, M.A. y Tomat, A.L. Orígenes fetales de las enfermedades cardiovasculares en la vida adulta por deficiencia de micronutrientes. *Clin Invest. Arterioscl* 2012; 24(2):71-81.