

# ENFERMEDADES METABÓLICAS DEL ADULTO Y PREMATURIDAD

Constanza Herrera Torres

Residente Pediatría II Año

Viernes 11 de Diciembre 2020

Rotación Neonatología

# Introducción

- RNPT : mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en la vida adulta.
- Los mecanismos subyacentes multifactoriales

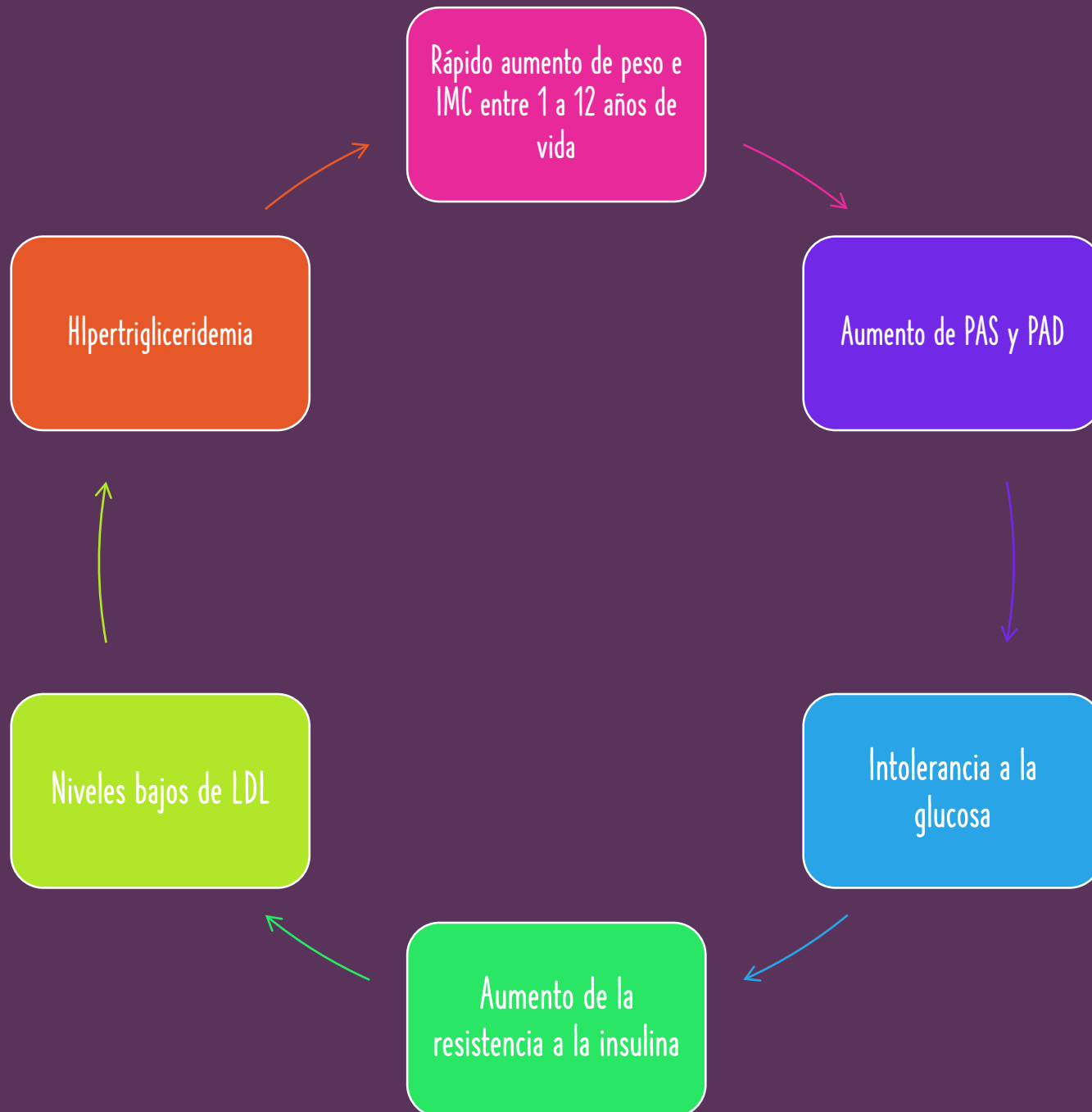
Mayor estrés oxidativo e inflamación

```
graph TD; A[Mayor estrés oxidativo e inflamación] --> B[Alteraciones en el perfil lipídico]; B --> C[Epigenética y Microbiota intestinal];
```

Alteraciones en el perfil lipídico

Epigenética y Microbiota intestinal

# Fenómenos asociados



# Riesgo cardiovascular a largo plazo

HTA Sistólica  
y Diastólica

DM II

ACV

# Fisiopatología

The background is a solid purple color. It is decorated with several thick, hand-painted pink brushstrokes of varying lengths and orientations, scattered around the central text.

# Mecanismos involucrados en la insulino resistencia en RNBP

BPN se ha identificado como Gatillante de Insulino resistencia, DM II 2 y Enfermedad cardiovascular

Pobre nutrición fetal asociada a BPN → modifica epigenéticamente a un individuo durante el desarrollo embriológico y fetal

Objetivo → de adaptarse rápidamente a un medio ambiente hostil.





# Genotipo

Existen factores ambientales tanto pre como postnatales

Nutrición , salud materna , químicos ambientales, estrés y estilos de vida

Pueden causar modificaciones en la epigenética

# Cambios epigenéticos



Permiten cierta plasticidad en períodos críticos de adaptación del desarrollo que pueden ser transitorios o permanentes



Pueden afectar la secreción de hormonas y enzimas que originan múltiples adaptaciones metabólicas.



# Cambios epigenéticos



Son los responsables de la Programación Metabólica

Va a afectar el genotipo a largo plazo de una persona

Puede estar relacionado con la maduración sexual en la pubertad y cáncer

Aumenta riesgo de enfermedad coronaria y DM II

# Fenómenos Epigenéticos asociados a HTA



La modulación genética de la HTA es compleja



Se ha abandonado la idea de origen monogénico como principal causa de HTA primaria



Feto en condición condición hostil  
Metilación de los genes asociados al desarrollo embriológico del riñón, puede limitar nefrogénesis y asociarse a HTA



Se considera una enfermedad poligénica



Deprivación de agua y proteínas prenatal incrementan la expresión de genes que se asocian al sistema SRAA (Control volumen IV y concentración de Na y K)

La deficiencia de agua materno fetal y proteínas va a originar modificaciones epigenéticas a nivel de la placenta y fetal

Modulación diferente del SNA sobre estimulación de Receptores Adrenérgicos y también va a originar cambios epigenéticos en genes asociados al Sistema RAA con estimulación del estrés oxidativo y reteniendo NaCl.

Mayor riesgo de HTA, estrés oxidativo y enfermedad coronaria prematura.

## TARGET DE FENÓMENOS EPIGENÉTICOS MATERNO-FETAL EN LA HTA

# Nefrogénesis y asociación con ERC



Hay varias causas prenatales que causan menor número de Nefronas.

Eventos intrauterinos + Factores genéticos producen que un RNPT alcance a tener el número de nefrones que tiene un RNT

Eso originará hipertrofia glomerular y mayor riesgo de Hipertensión arterial.

# Nefrogénesis y asociación con ERC

RNPT → se puede asociar a disfunción a nivel tubular, se producirá excreción de Na, mayor actividad del eje RAA, mayor activación del SNS

Menor excreción de enzima 11 B - desoxihidrogenasa tipo II (encargada del metabolismo del Cortisol)

Conversión de Cortisol a cortisona (hormona inactiva).

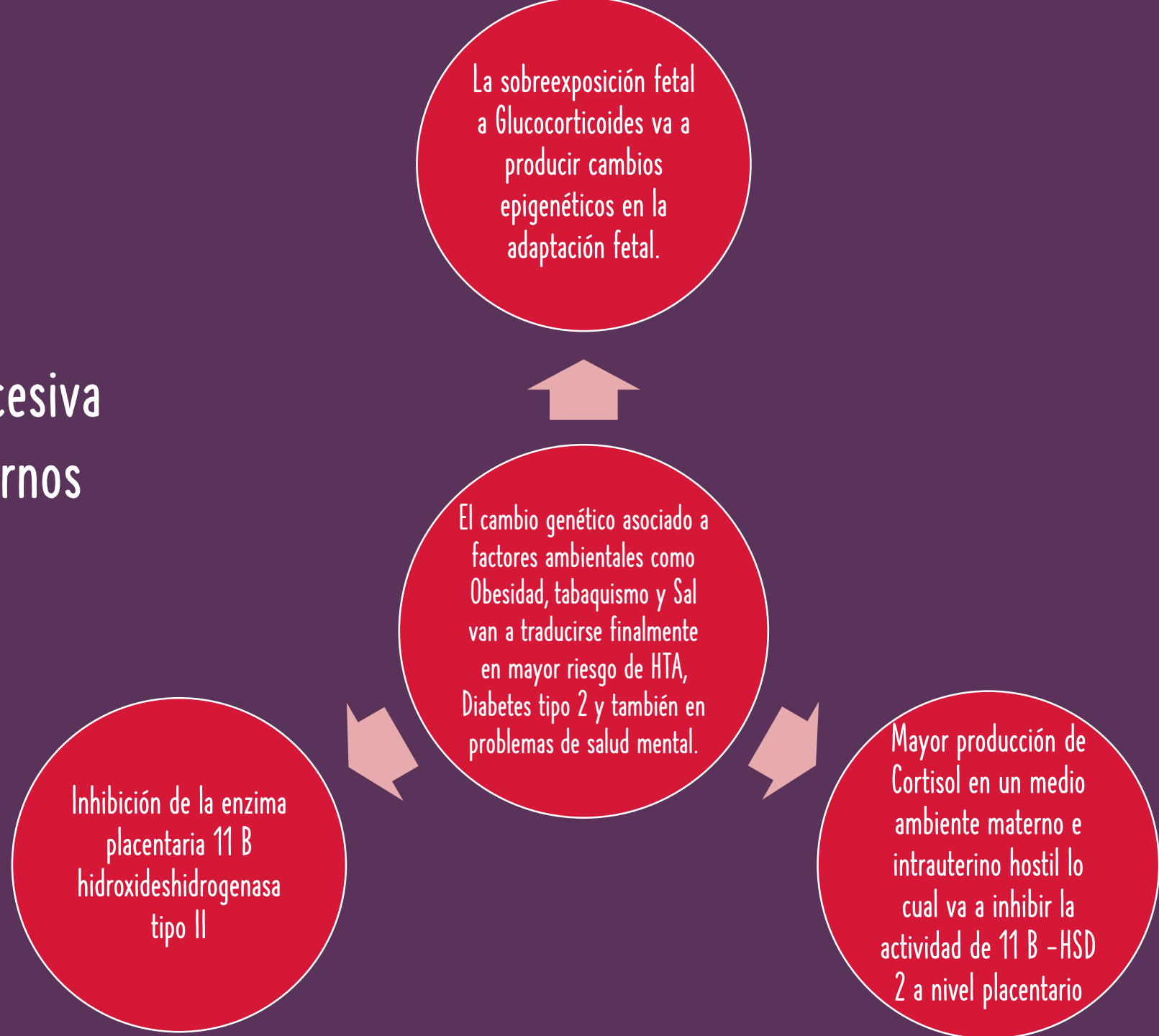
# Nefrogénesis y relación con ERC

No es suficiente un Primer Hit. Se requiere un segundo Hit para que exista daño renal.

FR → HTA, ITU-r y daño tisular a nivel de nefronas

Puede aumentar riesgo de Gloméruloesclerosis y Falla renal progresiva.

# Exposición fetal excesiva a corticoides maternos



# Vinculación de posibles mecanismos nacimiento prematuro a enfermedad cardiovascular

Estrés oxidativo intracelular, menor generación de óxido nítrico y disfunción endotelial

Inflamación

Dislipidemia

Crecimiento compensatorio post-natal y síndrome metabólico

Rol del sistema Renina- Angiotensina- Aldosterona (RAAS)



# Estrés oxidativo intracelular, ON y disfunción endotelial



Interacción entre Estrés oxidativo , respuesta inmune inmadura y alteración del sistema RAA pueden hacer que el RN desarrolle alteración del sistema CV a largo plazo.

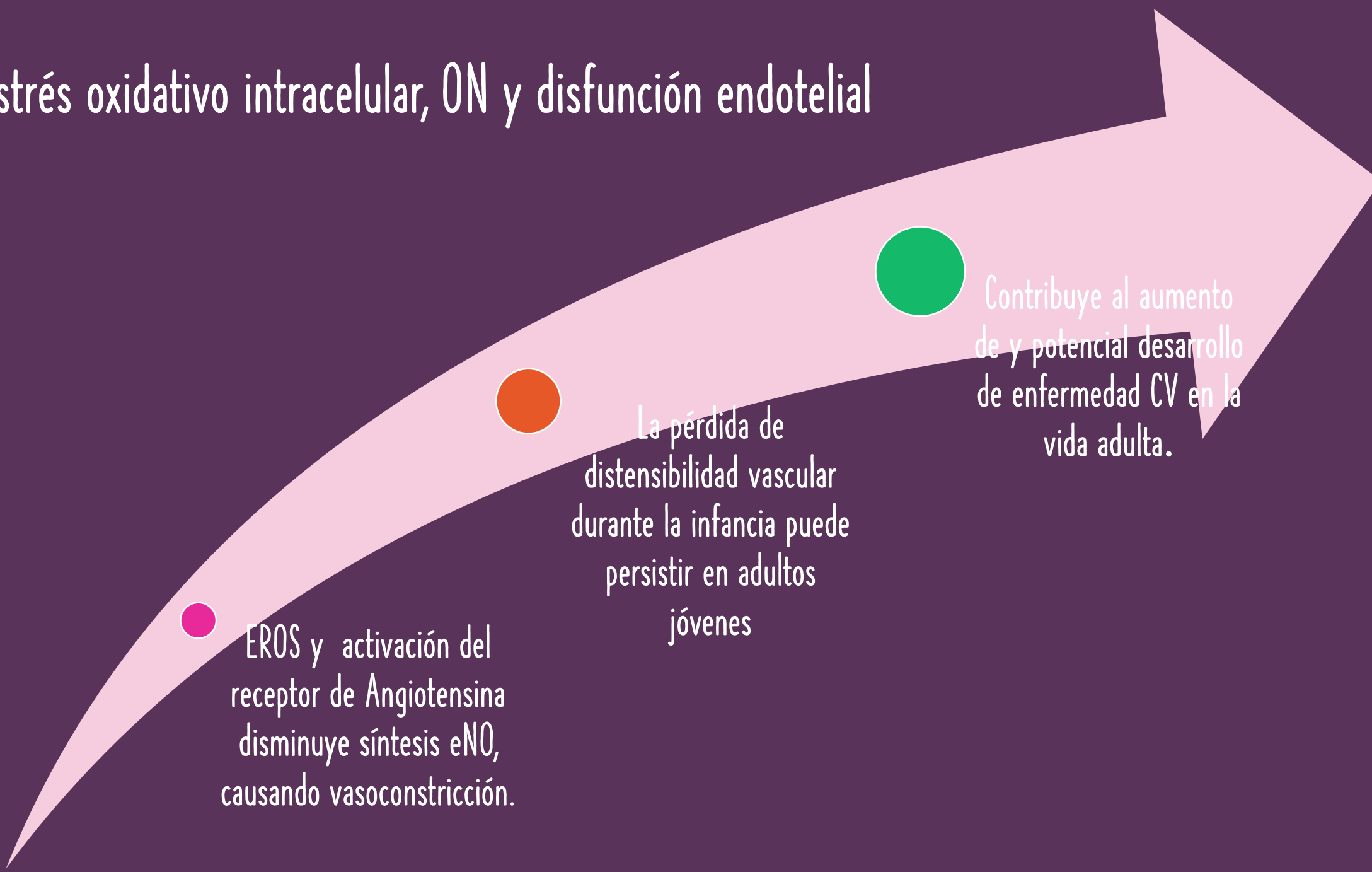


Estrés oxidativo → formación de LDL oxidado, captado por Macrófagos, convertidos en células espumosas, que liberan grandes cantidades de EROS y GF como la Angiotensina II.



La Angiotensina 2 estimula su receptor tipo 1 de angiotensina en Células endoteliales a nivel del músculo liso.

# Estrés oxidativo intracelular, ON y disfunción endotelial



EROS y activación del receptor de Angiotensina disminuye síntesis eNO, causando vasoconstricción.

La pérdida de distensibilidad vascular durante la infancia puede persistir en adultos jóvenes

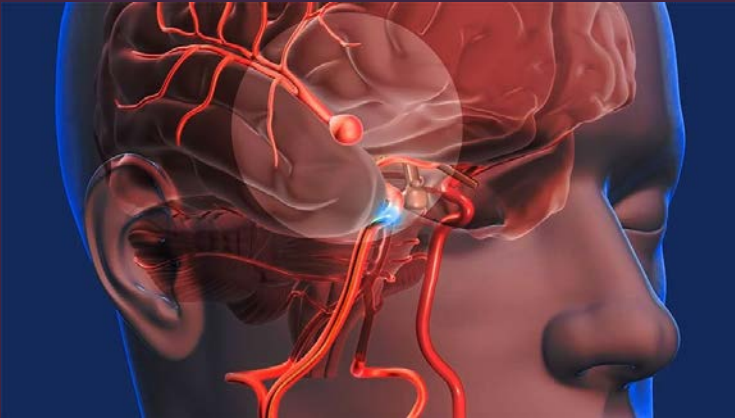
Contribuye al aumento de y potencial desarrollo de enfermedad CV en la vida adulta.

# Inflamación

- Infección Intrauterina → causa de Parto Prematuro, puede originar Respuesta Inflamatoria caracterizada por niveles altos de PCR e IL pro-inflamatorias (1, 6 y 8).
- Exposición de órganos inmaduros a medio ambiente proinflamatorio
- Puede asociarse a disminución de citoquinas antiinflamatorias (10 y 12p70) que se observa durante el primer mes de vida.
- La respuesta alterada organismos patógenos puede causar modificaciones epigenéticas de las células hematopoyéticas durante el desarrollo



# Inflamación

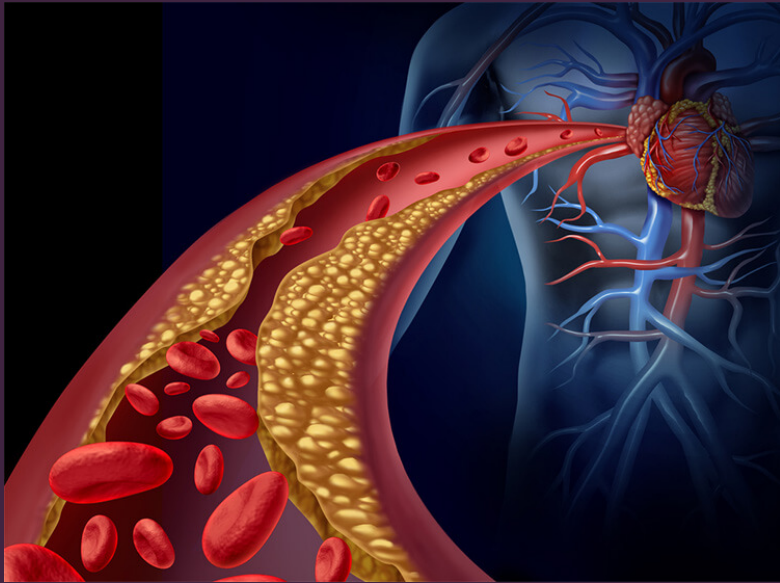


Estado proinflamatorio lleva a un aumento de estrés oxidativo y disfunción del endotelio en RNPT

Hay un Factor de Transcripción modulado genéticamente que controla transcripción de genes que produce inflamación crónica y mayor riesgo de aterosclerosis en RNPT.

La respuesta inflamatoria anormal, junto con disfunción endotelial e hiperreactividad vascular puede constituir la base de un riesgo considerable de EC a futuro

# Dislipidemia



Asociación entre prematuridad y perfil lipídico proaterogénico ha sido estudiado por varios investigadores, pero los resultados siguen siendo inconclusos.



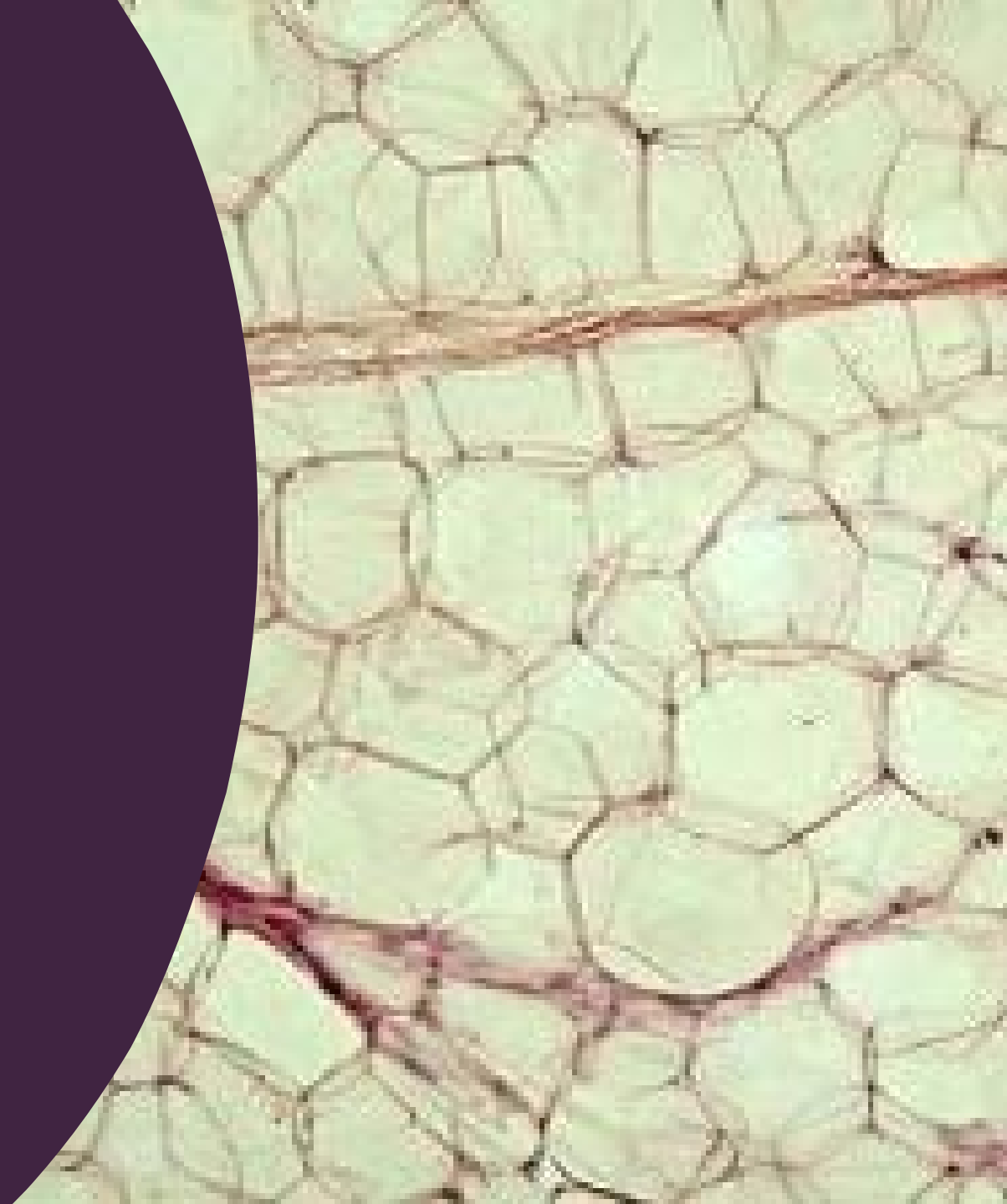
Hipótesis → perfil lipídico anormal y estrés oxidativo aumentado subyacente en RNPT acelera o activa procesos que conducen al desarrollo de Enfermedad CV



Se requieren más estudios para resultados concluyentes

## Perfil de riesgo metabólico: Riesgo cardiovascular

- Crecimiento compensatorio puede aumentar riesgo de desarrollar una composición metabólicamente adversa
- Aumenta grasa blanca v/s grasa parda
- Aumentando grasa visceral → inflamación , EROS y AGL
- Inducen IR y DM II a largo plazo.



# Crecimiento de recuperación o compensatorio

- Con el crecimiento compensatorio puede ocurrir acumulación temprana de adiposidad visceral
- CC → Factor Independiente de riesgo CV
- Puede conducir a la resistencia a la insulina.

## Acumulación temprana de Grasa Visceral

- Incremento en el apetito
- Reducción del gasto energético
- Rápido Crecimiento compensatorio

# Lípidos y Resistencia a la insulina



- En algunos trabajos se ha descrito una mayor activación de la Enzima Acyl - coenzima A sintetasa 1 (ACLS-1) que participa en la síntesis lipídica a partir de la activación, transporte y degradación de ácidos grasos .
- Enzima sobreexpresada en adipocitos maduros → aumenta liberación de AG esterificados
- Aumenta la síntesis de TG aumentando carga de lípidos y resistencia a Insulina.



# PA en adultos con MBPN

## Systematic Review and Meta-Analysis of Preterm Birth and Later Systolic Blood Pressure

Femke de Jong, Michael C. Monuteaux, Ruurd M. van Elburg, Matthew W. Gillman, Mandy B. Belfort

- Adultos RNPTTE (< 32 s) o MBPN (< 1500 g) tienen una presión arterial más alta que los RNT
- Estudio → propone que en este grupo de pacientes puede haber existido una noxa intrauterina que lo llevó a tener RCIU
  - Los adultos RNMP tienen una presión sistólica promedio 3.3 mm Hg más alta que los controles.
- La diferencia entre adultos nacidos prematuros y l controles fue de 4.2 mm Hg para la PAS y 2,6 mm Hg para la PAD
- Diferencias epidemiológicamente importantes. → se logran al disminuir el consumo de sal.

Algunos estudios muestran que basta con disminución - 2 mmHg en PAD para reducción del 7% al 14% en la mortalidad por cardiopatía isquémica y del 9% al 19% por ACV.

## Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis

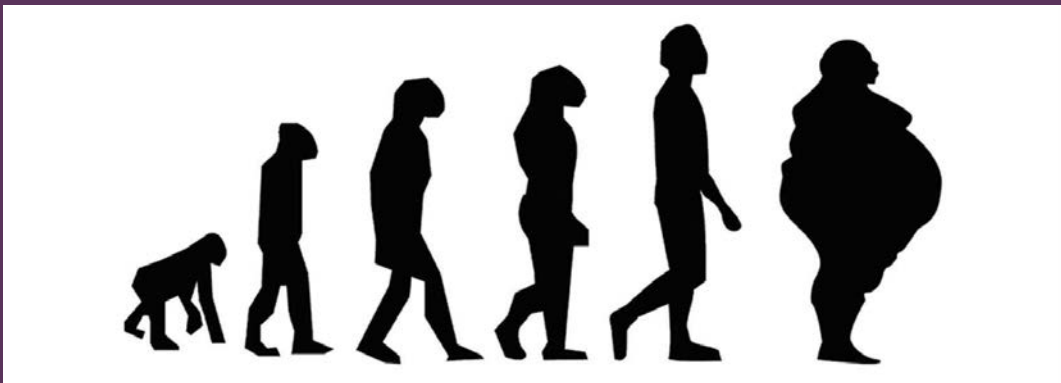
Panagiota Markopoulou, MD, MSc<sup>1</sup>, Eleni Papanikolaou, PhD<sup>2</sup>, Antonis Analytis, PhD<sup>3</sup>, Emmanouil Zoumakis, PhD<sup>1</sup>, and Tania Siahaidou, MD, PhD<sup>1</sup>

- Como otros posibles mecanismo fisiopatogénicos entre la prematurez y el síndrome metabólico y enfermedad CV varios estudios nuevos han mostrado resultados que todavía son contradictorios
- No se encontraron diferencias significativas en los niveles de colesterol HDL , LDL y Triglicéridos
- Las diferencias entre adultos RNPT y de término son pequeñas desde punto de vista clínico, pero desde punto de vista epidemiológico son importantes → se traducen en morbimortalidad aumentada de los sujetos nacidos prematuros.

Los adultos nacidos muy prematuros (n= 18.295) tienen

- Mayor masa grasa: +1.5% (IC95%= 0.1 a 2.8%; p= 0.03)
- Mayor presión arterial sistólica : + 4.2 mmHg (IC95%= 3.0 a 5.5, p < 0.001)
- Mayor presión arterial diastólica: + 2.3 mmHg (IC95%= 0.9 a 2.5, p < 0.001)
- Mayor glicemia de ayuno: +1.6 mg/dL (IC95%= 0.36 a 1.8, p= 0.01)
- Insulina: +16% (IC del 95%= +6% a +26%, p= 0.002)
- Colesterol total: +7.7 mg/dL (IC95%= 0 a 12 mg/dL, p= 0.05)

# En suma

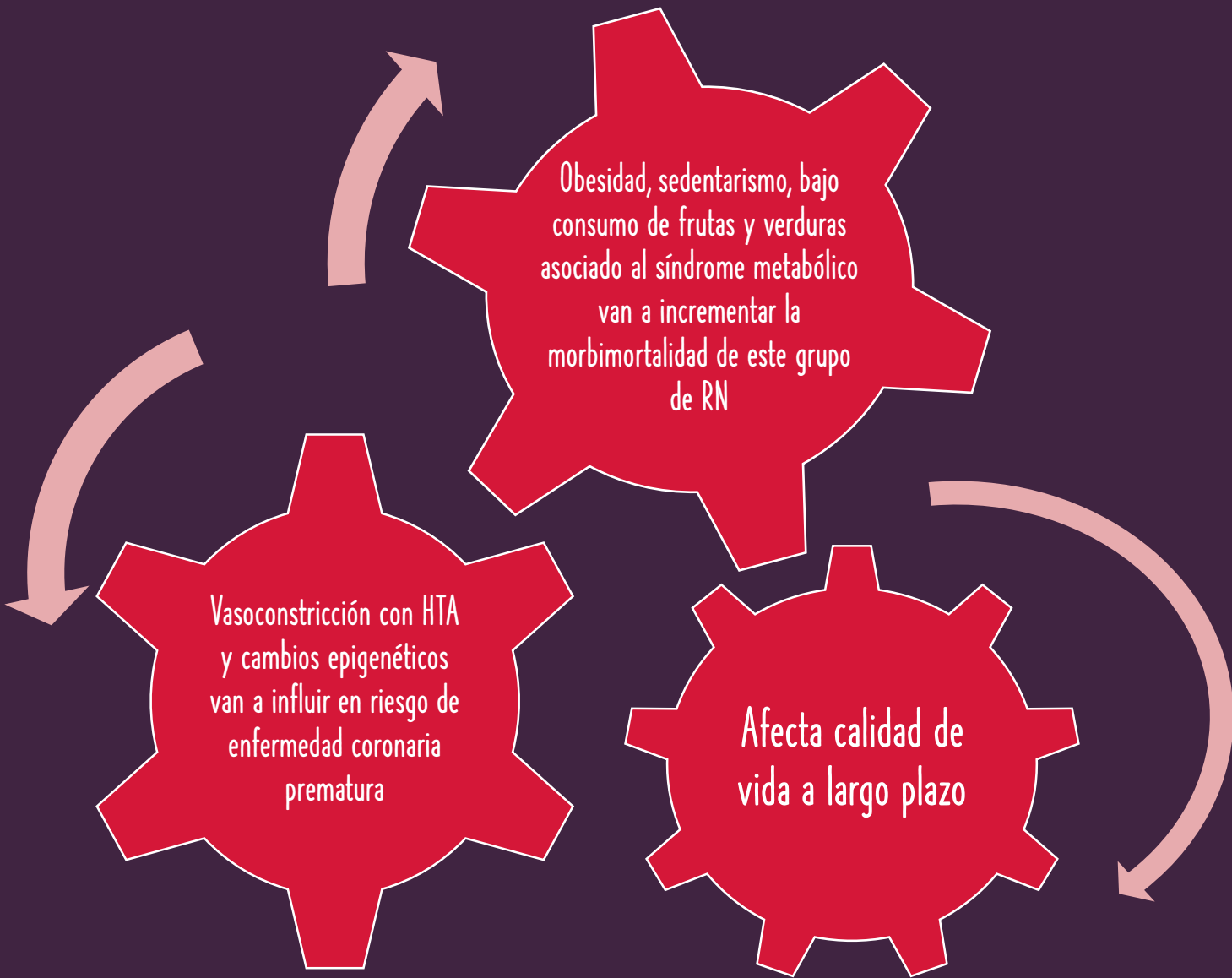


1 / 10 RN son prematuros

Disfunción endotelial , estrés oxidativo , mayor concentración de radicales libres de O<sub>2</sub> contribuyen a la patogénesis de enfermedades metabólicas

Ambiente proinflamatorio en pacientes con desbalance SRAA y microbiota puede producir mayor remodelación cardíaca

# Consecuencias



# Conclusiones y Recomendaciones

- Mejorar la salud materno-fetal para evitar prematuridad y RCIU : Idealmente contar con asesoría preconcepcional
- Evitar un crecimiento compensatorio metabólicamente adverso (optimizar masa muscular versus grasa visceral)
- Modificación de hábitos de vida: Disminuir el consumo de sal, aumentar el ejercicio aeróbico y consumo de antioxidantes .
- Evitar hipertensión, obesidad y tabaco .

# Conclusiones y Recomendaciones

- Se ha descrito hipertensión arterial en nacidos prematuros entre 17 a 20 % comparado a 4 % de la población pediátrica .
- Muchas veces esta hipertensión no se desarrolla en período infantil sino de adolescente u adulto.
- MAPA → signo precoz puede ser pérdida de DIP nocturno de PA
- Antes del alta : tamizaje con microalbuminaria en muestra aislada , perfil lipídico , glicemia en ayunos y Hemoglobina glicosilada HbA1c en los niños y adolescentes RNPT extremo
- No se sugiere Insulinemia por ser resultados muy variados en distintos laboratorio
- Se sugiere poner el foco en Colesterol LDL, HDL , triglicéridos y medición del perímetro craneal como parámetros bioquímicos y clínicos que permitan detectar insulino resistencia.

# Referencias

1. Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. (J Pediatr 2019;--:1-12)
2. Systematic Review and Meta-Analysis of Preterm Birth and Later Systolic Blood Pressure. Hypertension. 2012;59:226-234
3. Cardiovascular Risk Factors in Adolescents Born Preterm. (Pediatrics 2014;134: e1072-e1081)
4. Prematuridad y Riesgo Cardiovascular del Adulto - Clase Curso Diplomado Seguimiento del Prematuro SOCHIPE