

EI PAPER DE L'ALIMENTACIÓ I LA MICROBIOTA INTESTINAL DE LA DONA GESTANT EN LA SALUT DE LA DESCENDÈNCIA DURANT ELS PRIMERS ANYS DE VIDA.

**DISSENY D'UN PROJECTE DE RECERCA.
TREBALL FINAL DE GRAU**

MIREIA ORIOL NOGUERA
(Mireia.oriol@uvic.cat)

Tutora: Laia Bosch Presegué
Grau: Nutrició humana i dietètica
Universitat de Vic
Vic, Maig 2022

ÍNDEX

1. Resum/abstract

1.1 Resum

1.2 Abstract

2. Antecedents i estat actual del tema

2.1 Introducció

2.2 Funcions de la microbiota intestinal

2.3 Canvis en la microbiota intestinal durant l'embaràs

2.4 Microbiota i inici de la vida

2.5 Microbiota i estil de vida

2.6 La influència de l'alimentació en la microbiota materna

2.7 Alimentació durant l'embaràs

2.8 Justificació

3. Hipòtesis i objectius

3.1 Hipòtesis

3.2 Objectius

3.2.1 Objectius generals

3.2.2 Objectius específics

4. Metodologia

4.1 Àmbit d'estudi

4.2 Disseny

4.3 Població i la mostra/participants

4.4 Criteris d'inclusió i exclusió

4.5 La intervenció que es vol realitzar

4.6 Variables i els mètodes de mesura

4.7 Anàlisis dels registres

4.8 Limitacions de l'estudi

4.9 Aspectes ètics

5. Utilitat pràctica dels resultats

6. Bibliografia

7. Annexes

8. Agraïments

9. Nota final de l'autor. El TFG com experiència d'aprenentatge

1. RESUM / ABSTRACT

1.1 Resum

La microbiota intestinal té un paper clau en el manteniment de la salut i en l'etologia de múltiples patologies. Al mateix temps l'alimentació afecta directament en la composició de la microbiota.

En aquest TFG s'ha dissenyat un projecte de recerca (estudi de cohorts prospectiu) amb l'objectiu de determinar si la dieta de la mare gestant té un impacte en la composició de la seva microbiota intestinal i en la del seu fill, i com a conseqüència sobre la salut de l'infant durant els seus primers 4 anys de vida.

L'estudi es durà a terme a la província de Barcelona, i s'iniciarà amb un total de 100 embarassades i 100 nounats que es classificaran en dos grups (grup control i grup d'intervenció). La intervenció consistirà en facilitar una dieta i unes pautes dietètiques que afavoreixin la salut i equilibri de la microbiota intestinal de la mare gestant.

Entre les principals variables a mesurar, destaquem la determinació de la composició i diversitat de la microbiota intestinal de la mare i el nadó mitjançant la regió variable V3-V4 de la seqüenciació del gen 16S rRNA i el seguiment de patologies del nadó durant els 4 primers anys de vida a través del diagnòstic elaborat pels metges en les consultes de pediatria.

L'estudi presenta múltiples limitacions, entre elles destaquem el fet que no podem controlar tots els factors que afecten la microbiota intestinal.

El disseny d'estudi proposat ens permetrà concloure el paper de l'alimentació durant la gestació sobre l'equilibri microbià i la salut de la descendència.

Paraules clau: Microbiota intestinal, microbiota materna, microbiota fetal, nutrició durant l'embaràs.

1.2 Abstract

The intestinal microbiota plays a key role in maintaining health as well as in the etiology of multiple pathologies. Moreover, it is known that food has a direct impact on the composition of the maternal microbiota.

This research project (prospective cohort study) is aimed at determining if the impact of a pregnant mother's diet on the composition of her own intestinal microbiota and in her child's, and consequently on the health of her child during its first 4 years of life.

The study will be carried out in the province of Barcelona and will begin with a total of 100 pregnant women and 100 newborns. These will be classified into two groups (control group and intervention group). The intervention will consist of facilitating a diet and dietary guidelines that promote the health and balance of the pregnant mother's intestinal microbiota.

Among the main variables to be measured, we highlight the determination of the composition and diversity of the intestinal microbiota using the variable region V3-V4 of 16S rRNA gene sequencing, and the monitoring of pathologies during the newborns first 4 years of life through medical history and diagnosis by doctors in regular pediatric controls.

As limitations of the study, we highlight: we cannot control all the factors that affect the intestinal microbiota and in the development of pathologies.

The proposed study allows us to conclude the role of nutrition during pregnancy on the microbial balance and the health of the offspring.

Keywords: Intestinal microbiota, maternal microbiome, fetal microbiome, nutrition during pregnancy.

2. ANTECEDENTS I ESTAT ACTUAL DEL TEMA

2.1 Introducció

El terme microbiota prové del grec *micro*, que significa <<petit>>, i *bio* que significa <<vida>>, i consisteix en el conjunt de microorganismes que colonitzen les diferents parts del cos humà (en les quals s'inclouen bacteris, virus, arqueges, llevats, fongs i altres organismes).

Existeix microbiota tant en la superfície corporal (pell, boca, ulls, nas, pèl...) com en les mucoses internes (intestí, estómac, vagina...). La seva presència és tan nombrosa que alguns estudis indiquen que un adult posseeix el mateix nombre de bacteris que de cèl·lules humanes (Sender et al., 2016). D'altra banda, s'ha vist que el conjunt de genomes de la microbiota (el seu ADN), conegut com a microbioma, té una diversitat genètica unes 150 vegades major que el nombre de gens que componen el genoma humà (Power et al., 2014), i ha contribuït significativament a la nostra adaptació a nous ambients al llarg de les generacions, gràcies a la seva enorme adaptabilitat.

La composició de la microbiota varia segons la part del cos on es troba i entre individus depenent dels factors interns (genètics, edat, etc.) i externs (com la dieta, el tipus de part, l'ús d'antibiòtics, etc.), també varia amb l'edat i l'estat de salut de l'individu. Quan hi ha un equilibri de la microbiota intestinal, aquesta habita de manera saludable en el nostre organisme, però si per contra existeix un desequilibri, el metabolisme s'altera i s'eleva el risc de patir malalties (Álvarez et al., 2021).

Fins fa poc es creia que la colonització microbiana i el desenvolupament de la microbiota intestinal començava en el part, però avui dia se sap que tant la placenta com el líquid amniòtic en el qual es troba el fetus contenen una microbiota específica similar a la de la boca de la mare (Kjersti et al., 2014; Perez-Muñoz et al., 2017), s'ha vist que les dones que pateixen periodontitis severa durant l'embaràs tenen un major risc de part prematur (Rajiv et al., 2010). En els darrers anys s'ha posat en el punt de mira el paper

bidireccional de la microbiota del tracte digestiu i del sistema nerviós central, és l'anomenat eix intestí-cervell, és per això que recents estudis demostren la implicació que té una alteració en la microbiota intestinal (disbiosi) en el desenvolupament de patologies neurològiques com ara la malaltia d'Alzheimer (Jiang et al., 2017), la malaltia de Parkinson (Lubomski et al., 2020) o l'esclerosi múltiple (Shahi et al., 2017).

Per tant, l'exposició a microorganismes des d'abans del naixement i una correcta adquisició de la microbiota durant el part i la infància és indispensable perquè s'estableixi un sistema immune actiu i una bona microbiota per tal d'evitar malalties al llarg de la vida (Gensollen et al., 2016).

2.2 Funcions de la microbiota intestinal

Per a entendre la importància de la microbiota intestinal humana i la seva implicació en la salut, hem d'entendre primer les principals funcions:

- **Digestió:** La microbiota intestinal s'alimenta sobretot a través de la fermentació dels hidrats de carboni simples presents en els aliments que passen per l'intestí en el moment de la digestió. A més a més la microbiota interactua amb els àcids biliars i té un impacte important en la seva digestió i absorció (Guarner et al., 2007).

Tot el que no s'ha digerit o absorbit en l'intestí prim passa a l'intestí gros on la flora intestinal és capaç de metabolitzar els polisacàrids no digeribles de la dieta com són el midó o les fibres vegetals, el moc endogen i els detritus cel·lulars. També constitueix una font d'energia rellevant per a la proliferació bacteriana, i a més produeix àcids grassos de cadena curta que poden ser absorbits, la qual cosa afavoreix l'absorció de minerals com el Ca, Mg i Fe (Guarner et al., 2007).

En resum, la composició de la microbiota intestinal influeix en com fem la digestió i en com absorbim els components dels aliments. Inclús segons el que mengem, i els bacteris que tinguem, aquests poden fabricar metabòlits tòxics.

Per exemple, les persones que tenen la malaltia del parkinson solen tenir una alteració de la microbiota que provoca que en beure llet, els bacteris produeixin sulfat d'indoxil, un metabòlit neurotòxic (Cassani et al., 2015).

Hi ha bacteris més eficients que altres a l'hora de metabolitzar els aliments, un exemple són els *Bacteroidetes*, les persones que tenen nivells baixos d'aquest bacteri és més probable que desenvolupin obesitat o sobrepès. (Liu et al., 2017)

- **Producció de vitamines:** La flora intestinal és l'encarregada de sintetitzar vitamines que l'ésser humà és incapaç de sintetitzar per si mateix com la vitamina K, B12 i àcid fòlic (Guarner et al., 2007) totes elles fonamentals per un bon funcionament de l'organisme.
- **Protecció enfront a patògens:** Una microbiota saludable impedeix el sobre creixement de bacteris oportunistes. L'equilibri entre les espècies bacterianes residents serà clau per a una bona estabilitat del conjunt de la població microbiana (Guarner et al., 2007). Davant d'una invasió patògena o en una infecció, és de vital importància la interacció entre la microbiota, la mucosa intestinal i el teixit limfoide associat a l'intestí (GALT) (Abrahamsson et al., 2015).

La primera barrera de protecció contra microorganismes patògens és la capa de mucosa que està en contacte directe amb l'epiteli de l'intestí, en aquesta capa no hi ha microorganismes, però sí que hi ha pèptids i proteïnes fabricades per les cèl·lules de l'intestí gràcies a l'ajuda de la microbiota intestinal, en concret de *Akkermanasia* o *F. prausnitzii* entre d'altres (Arponen, 2021).

A més a més, hi ha bacteris que són capaços de segregar substàncies antimicrobianes (*bacteriocinas*), que inhibeixen la proliferació d'altres bacteris, i també evita que certs bacteris competeixin pels recursos del sistema, sigui per nutrients o espais ecològics, aquesta funció es coneix com a efecte barrera. (Francisco et al., 2015; Lievin et al., 2000; Salinas et al., 2013). Una altra forma d'actuar de la microbiota intestinal contra l'entrada d'infeccions és l'estimulació

de la fabricació d'immunoglobulines locals, unes proteïnes de defensa produïdes pel sistema immune (Arponen, 2021).

D'altra banda, perquè la microbiota no sigui identificada com a patògen, i tingui una relació de simbiosi amb l'hoste, és necessari que el sistema immune es desenvolupi en la vida perinatal alhora que es desenvolupa la microbiota (Gómez De agüero et al., 2016)

- **Sistema immune:** La microbiota és una part fonamental per l'aprenentatge del sistema immunitari, com ja he explicat abans, l'ajuda a saber que és propi i que és un patògen, si el sistema immunitari es confon, és quan pot sorgir una malaltia autoimmunitària o una reacció exagerada d'avant de factors externs com el pol·len, els gats... el que coneixem com a al·lèrgia.

La cèl·lula epitelial també juga un paper molt important en la logística del sistema immune. Es troba en contacte amb la llum intestinal per a reconèixer les molècules que provenen de l'exterior i genera una resposta (Guarner et al., 2007). Els limfòcits T reguladors (Treg) presents en el còlon s'encarreguen de suprimir diverses respostes immunes i d'inflamació, permetent que es mantingui la tolerància, per exemple, als microorganismes comensals. Encara que el seu mecanisme d'inducció no es compregui del tot, s'ha vist que diversos components microbians com els àcids grassos de cadena curta o el polisacàrid A (PSA) de *Bacteroides fragilis* estimulen l'expansió i funció d'aquestes cèl·lules immunes (Tomas et al., 2017).

Els bacteris intestinals influeixen en la proliferació i diferenciació de les cèl·lules epitelials, que entre d'altres funcions, reconeixen els bacteris i afavoreixen la homeòstasi de l'intestí.

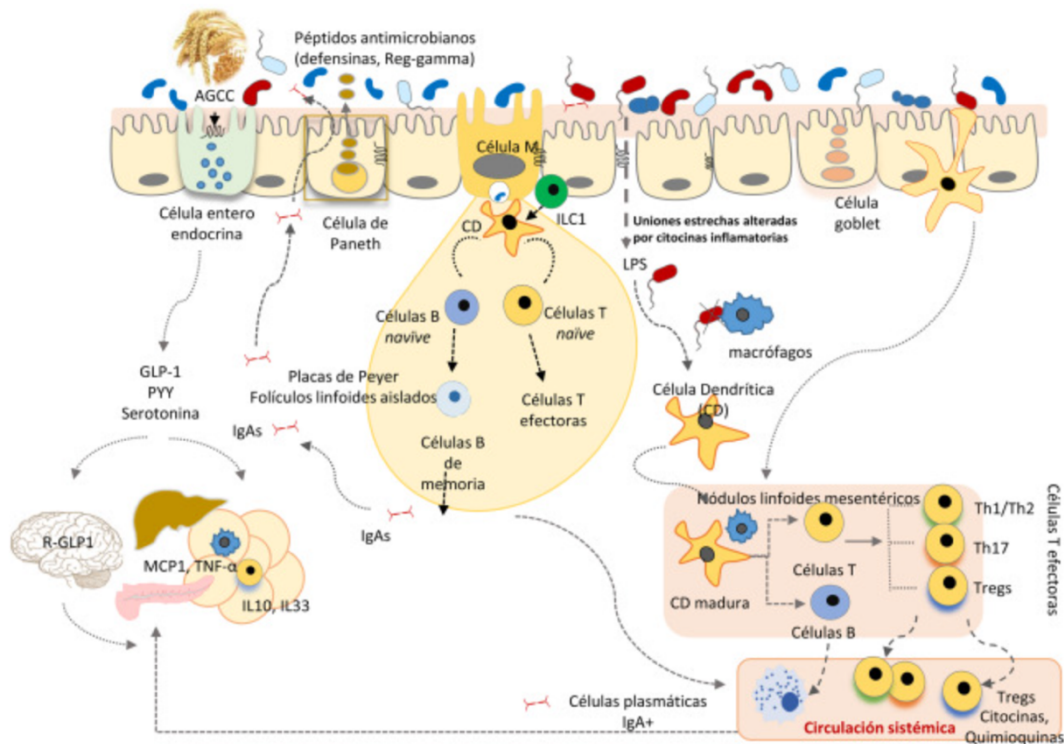


Figura 1. Representació esquemàtica de la influència de la microbiota i els seus metabòlits sobre la funció barrera de l'intestí i el sistema immunitari i neuroendocrí. (Álvarez et al., 2021)

Per tant, veiem que la microbiota intestinal i els seus productes derivats tenen un paper clar en la salut de l'hoste. Un desequilibri de la microbiota s'associa amb malalties com l'obesitat, la malaltia inflamatòria intestinal, i trastorns del SNC (Álvarez et al., 2021).

Com veiem a la figura 1, el tracte gastrointestinal és una barrera selectiva constituïda per:

- **Cèl·lules epitelials:** Limiten el contacte directe de microorganismes contribuint a la homeòstasis immunològica.
- **Enteròcits (90-95%)**
- **Cèl·lules enteroendocrines**
- **Cèl·lules caliciformes (gòblet):** Secreten glicoproteïnes de mucina, que generen 2 capes de moc a l'intestí gruixut. A través de la més externa,

s'atrapa a un gran nombre de microbis, evitant el seu accés a l'epiteli i facilitant la seva eliminació en la femta.

- **Cèl·lules M:** Participen en la captura d'antígens.
- **Cèl·lules Paneth:** Es troben en l'intestí prim i secreten pèptids antimicrobians, que inhibeixen el creixement de determinats bacteris i impedeixen el seu contacte directe amb l'epiteli.

La producció de immunoglobulina A secretora (IgAs) és fonamental per ajudar amb la funció de limitar l'accés de bacteris a la mucosa. Les cèl·lules detrítiques reconeixen i capturen petites quantitats de bacteris, especialment organismes gramnegatius com *Bacteroides*, i interaccionen amb les cèl·lules B i T de les plaques de Peyer, activant la producció d'IgA específiques. Aquestes són transportades a través de l'epiteli i s'uneixen als bacteris intestinals controlant l'entrada de patògens, neutralitzant toxines i afavorint la seva eliminació. (Álvarez et al., 2021; Borruel et al., 2003; Domingo et al., 2018).

Com a conclusió podem extreure que través de complexos mecanismes mediat per les cèl·lules immunitàries, substàncies fabricades pels mateixos microorganismes i les cèl·lules intestinals, la microbiota participa en l'activació del sistema immune per tal de lluitar contra organismes estranys (estat inflamatori) o bé opta per desactivar l'estat d'alarma (estat antiinflamatori). (Arponen, 2021).

- **Eix intestí-cervell:** Actualment, se sol dir que l'intestí és el nostre segon cervell, però la veritat és que no és cap concepte nou,. Hipòcrates ja deia que tota malaltia comença a l'intestí i els metges de la il·lustració també sabien que els problemes intestinals afectaven l'estat d'ànim i viceversa. Diversos estudis demostren que els microbis intestinals modulen la maduració i la funció de les cèl·lules immunitàries residents en els teixits del SNC. Canvis en la microbiota intestinal poden afectar l'activació de cèl·lules immunitàries perifèriques, que regulen les respostes a la neuroinflamació, la lesió cerebral l'autoimmunitat i la

neurogènesi, podent ocasionar alteracions de la funció cerebral (Fung et al., 2017). Per exemple, una disbiosis en la dona gestant pot estar relacionat amb el desenvolupament d'autisme en el nounat (Fattorusso et al., 2019; Pulikkan et al., 2019; Hughes et al., 2019).

El cert és que no només existeix un eix cervell- intestí sinó que tots els òrgans i sistemes es comuniquen amb l'intestí i la microbiota intestinal (Arponen, 2021).

- **Funció sobre el sistema neuroendocrí:** Com ja he mencionat abans, hi ha una connexió entre la microbiota intestinal i el sistema nerviós central i entèric (eix intestí cervell). La connexió bidireccional entre la microbiota i el SNC, es produeix a través de les vies del sistema autònom, neuroendocrí, entèric i immunològic (Rieder et al., 2017).

La microbiota intestinal interactua amb el nervi vague per tal de controlar les funcions del tracte intestinal i la conducta alimentària (Wang et al., 2020). També contribueix en la regulació del balanç energètic (ingesta, despesa energètica, metabolisme de la glucosa, etc.) inclús participa en funcions cognitives com l'estat d'ànim i el comportament. S'ha vist que la microbiota i el seu genoma (microbioma) poden desenvolupar un paper clau en els trastorns del neurodesenvolupament i neurodegeneratius (Gómez et al., 2019; Cryan et al., 2019).

Estudis recents relacionen l'alteració de la microbiota amb trastorns com depressió, l'autisme o la malaltia de Parkinson (Álvarez et al., 2021). Ja que la microbiota intervé en la síntesi de compostos neuroactius, inclosos diferents neurotransmissors (serotonina, dopamina, àcid γ -aminobutíric (GABA), etc.) que influeixen directament amb les funcions cerebrals, el comportament, el metabolisme i la immunitat (Agustí et al., 2018; Perice et al., 2019; Álvarez et al., 2021).

2.3 Canvis en la microbiota intestinal durant l'embaràs

Durant l'embaràs el cos de la mare experimenta molts canvis a nivell fisiològic: augment de pes, canvis hormonals, immunes, metabòlics i canvis en la composició de la microbiota intestinal i la càrrega bacteriana.

S'ha pogut observar que durant el primer trimestre d'embaràs, la composició microbiana intestinal és similar a la de les dones sanes que no estan embarassades. Però a partir del tercer trimestre, la composició d'aquesta microbiota canvia dràsticament afectant al metabolisme de manera similar a la síndrome metabòlica. És caracteritzada per un augment de *phyla Actinobacteria* i *Proteobacteria* (Koren et al., 2012), dos bacteris relacionats amb una situació de desequilibri o disbiosis (Shin et al., 2015). Els nivells de *Faecalibacterium*, productors de grans quantitats de butirat amb un potencial antiinflamatori, disminueixen significativament en el tercer trimestre d'embaràs (Koren et al., 2012).

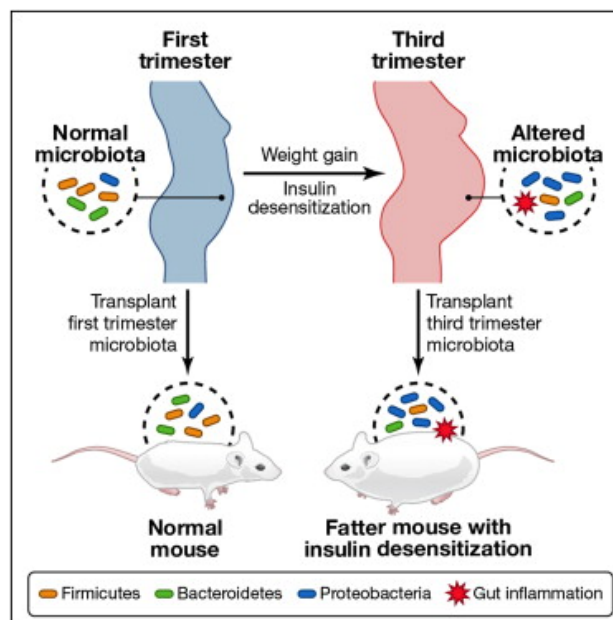


Figura 2: Representació dels canvis metabòlics i en la composició de microbiota intestinal del primer al tercer trimestre d'embaràs. La microbiota del tercer trimestre indueix un metabolisme similar al de l'embaràs en ratolins lliures de gèmens. (Koren et al., 2012)

En un estudi, amb intenció d'esbrinar el perquè d'aquests canvis en la composició de la microbiota, es va trasplantar mostres humanes de microbiotes fecals del primer i tercer trimestre d'embaràs a rates lliures de gèrmens, per veure els efectes fisiològics. La microbiota del tercer trimestre va fer que els ratolins guanyessin pes, desenvolupessin resistència a la insulina, i obtinguessin una major resposta inflamatòria en comparació als ratolins amb microbiota del primer trimestre d'embaràs. Síntomes molt semblant a la síndrome metabòlica, a diferència que durant l'embaràs aquests símptomes contribueixen a un adequat desenvolupament fetal. (Koren et al., 2012; Nuriel et al., 2016)

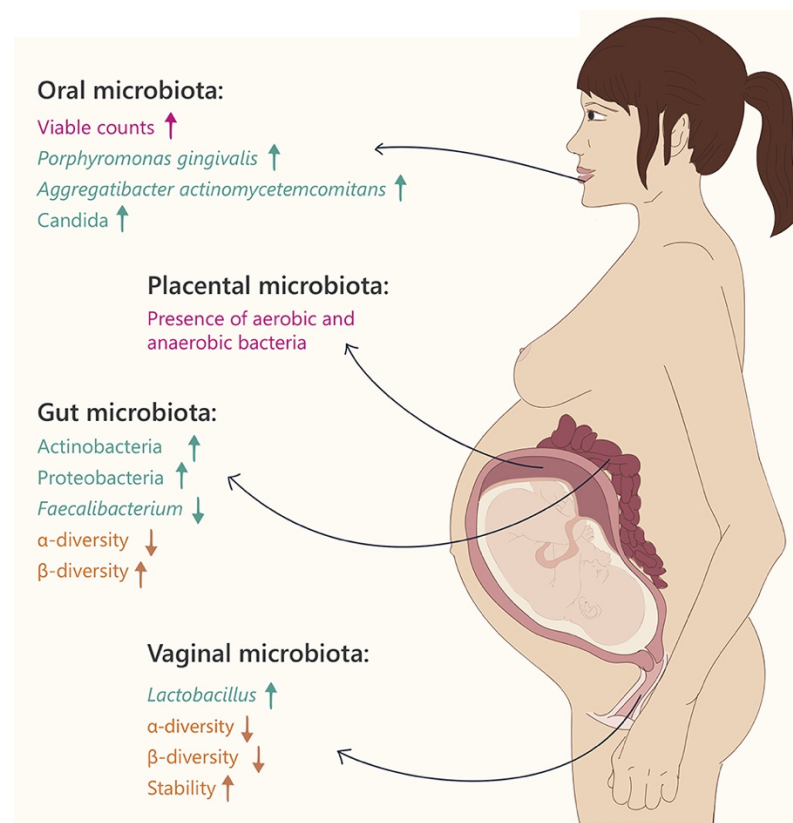


Figura 3: Canvis a la microbiota durant l'embaràs. El text i les fletxes s'indiquen a: canvis generals (rosa), canvis en taxonomia específica (verd) i diversitat de la comunitat (taronja). (Meital et al., 2016)

2.4 Microbiota i inici de la vida.

Actualment, se sap que la microbiota del tracte gastrointestinal exerceix una labor fonamental en la funció i el desenvolupament del sistema immune del fetus. La interacció d'aquesta amb el cos (hoste) serà clau per a determinar moltes de les funcions de l'organisme. Hi ha una evidència creixent que les alteracions de la colonització bacteriana en el nou-nat s'associen a un major risc de malaltia, incloses les malalties al·lèrgiques i neurològiques. Hi ha una evidència científica acumulada que afirma que els 100 primers dies de vida seran crucials per a un òptim desenvolupament i salut a llarg termini del nadó. Constitueixen un període estratègic en termes de prevenció i salut pública (Manuel et al., 2019).

També se sap que el tipus de part és un moment clau en la implantació i la colonització de la microbiota. Fins ara se sabia que en un part vaginal, el bebè travessa el coll de l'úter i la vagina, en aquest trànsit inhala i empassa microorganismes procedents de la vagina, de la vulva i fins i tot del recte de la seva mare. D'aquesta manera, recollia *lactobacilos* i *bifidobacterias* que seran imprescindibles per al desenvolupament del sistema immune (Milani C et al., 2017; Saavedra, 2011)

El 2019 *Nature* va publicar el major estudi mai realitzat sobre la microbiota intestinal dels nou-nats i l'impacte de les modalitats de part, una anàlisi de més de 1.679 mostres de microbiota intestinal del voltant de 600 nou-nats i 175 mares (Shao et al., 2019). En ell van observar que la microbiota intestinal dels bebès no semblava provenir de la vagina de la seva mare, sinó més aviat dels seus intestins. A més van comprovar que l'administració sistemàtica d'antibiòtics a les dones prèvia a la cesària podia afectar la composició inicial de la microbiota intestinal en els nens. Es va veure que després del deslletament (entre els 6 i els 9 mesos d'edat) les diferències en la composició de la microbiota intestinal entre els nens nascuts per part vaginal o cesària pràcticament desapareixien excepte els bacteris comensals *Bacteroides*, relacionats amb el correcte funcionament del sistema immune que contribueixen a suprimir la inflamació i que en

nens nascuts per cesària o alimentats amb llet no materna es trobaven disminuïts (Shao et al., 2019).

Posteriorment al naixement la lactància materna, els aliments que s'introdueixen en el deslletament i els hàbits dietètics com els que contribueixen a establir una comunitat bacteriana saludable. A més a més de la nutrició, altres factors com l'ús d'antibiòtics durant l'embaràs o el part i en etapes molt primerenques de la vida també influeixen negativament en l'establiment de la microbiota intestinal (Van der Beek et al., 2018).

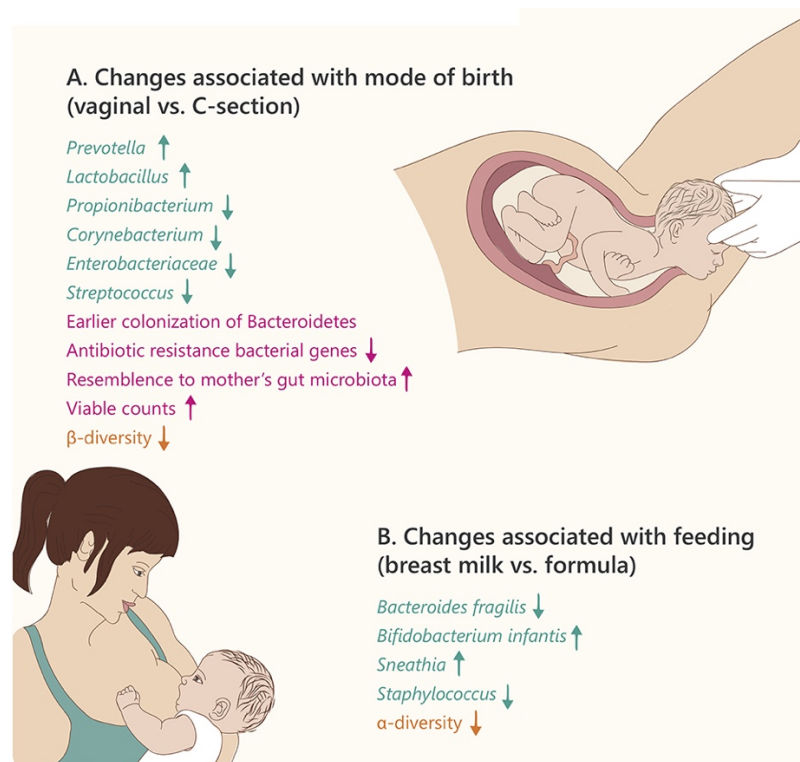


Figura 3. Canvis al microbioma del nounat . El text i les fletxes fan referència a: canvis en taxonomia específica (verd), canvis generals (rosa) i diversitat de la comunitat (taronja). (A) El text es refereix a canvis en el part vaginal davant de la cesària. (B) El text fa referència als canvis en la llet materna davant l'alimentació amb fórmula. (Meital et al., 2016)

2.5 Microbiota i estil de vida

L'estil de vida també suposa canvis en la composició de la microbiota intestinal. El lloc de residència, l'activitat física, el contacte amb la natura i els animals. En un estudi del Departament de Ciències Agrícoles dels Aliments i la Nutrició de la Universitat d'Alberta, van comparar la microbiota intestinal, a través de mostres fecals, dels habitants de les zones rurals i agrícoles de Papua Nova Guinea amb la dels habitants d'estats Units. Van descobrir que els habitants de Papua Nova Guinea tenen una microbiota amb major diversitat en comparació amb els residents de EUA. Als nord-americans els falten 50 tipus de bacteris en comparació amb els habitants d'Oceania. La dispersió bacteriana, és a dir, la capacitat dels microbis per propagar-se d'una persona a una altra, semblava constituir el procés predominant a l'hora de donar forma a la composició dels bacteris intestinals en el cas dels papús, tret diferencial amb els americans. Els investigadors suggereixen que les practiques i estil de vida propi d'occident: el tractament de l'aigua, l'extrema higiene, l'alimentació rica en proteïnes i pobre en fibra i la falta de contacte amb la natura i els animals contribueix a aquesta pèrdua de biodiversitat microbiana. (Martínez et al., 2015)

2.6 La influència de la nutrició materna en la microbiota de la descendència

Encara que els estudis demostren que l'adquisició de la microbiota post naixement és fonamental, estudis recents demostren que la placenta no és un organisme estèril i que la seva microbiota afecta directament el fetus, fins i tot tal i com suggereix un estudi realitzat per investigadors del *Baylor College of Medicine i el Texas Children's Hospital* (els EUA), pot estar relacionat amb un avançament del moment del part. (J. Versalovic, 2013). Fins i tot estudis recents indiquen que l'exposició a microorganismes durant l'embaràs és encara més important que l'exposició postnatal a l'hora de prevenir el desenvolupament de patologies com les al·lèrgies (Manuel et al., 2019).

Diversos estudis d'observacions de parelles mare-neonatal (Collado et al., 2016; Donget al., 2015) van demostrar que la microbiota que es troba dins de la placenta comparteix una similitud significativa amb la del meconi del nou-nat així com amb el líquid amniòtic, la qual cosa indica que la microbiota pot transferir-se a través de la placenta a la interfície materno-fetal cap a l'espai intrauterí.

Actualment, se sap que la dieta és un factor influent en la diversitat, l'abundància i la funció de la microbiota, així com el seu impacte en la salut i fisiologia de l'hoste. Una revisió sistemàtica (Córdoba et al., 2020) que pretenia estudiar la relació entre el tipus de dieta i composició de la microbiota intestinal en dones embarassades, va arribar a la conclusió que depenent del tipus de dieta, la quantitat i la qualitat de micro i macronutrients influïa en les característiques de la microbiota intestinal. Es va observar la diferència en el contingut de bacteris com *Collisella* sp. en una dieta baixa en fibra, així com de *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Blautia* i *Turicibacter* (Gomez-Arango et al., 2018). De la mateixa manera, la dieta vegetariana es va associar amb menor contingut de *Collinsella*, *Holdemania* i *Eubacterium*, mentre que una dieta omnívora es va relacionar amb més abundància de *Collinsella*, *Ruminococcus* i *Christensenellaceae* (Barret HL et al., 2018). Alhora, la major ingesta de vitamines liposolubles i d'àcids grassos saturats i monoinsaturats es va associar amb més *Proteobacteria* i *Staphylococcus*. Com a conclusió els científics, remarquen que la dieta materna influeix sobre la microbiota intestinal materna que a la vegada afectarà a la fetal. També s'ha de tenir en compte que la majoria d'estudis estan elaborats amb rates i mancarien més estudis en humans per col·laborar l'evidència.

Un altre estudi publicat a la revista *Gut Microbes* (García-Mantrana et al., 2020), s'analitzava la microbiota intestinal de la femta de la mare i els nadons, de dos grups: Un grup format per dones amb una dieta rica en fibra diatètica, àcids grassos omega-3 i polifenols i un altre grup de dones amb una dieta rica en glúcids simples, àcids grassos saturats i proteïnes animals. Es va observar una major presència de *Ruminococcus* (Bacteria que produeix butirats, un compost amb propietats antiinflamatòries) en els nadons i les dones amb una dieta rica en fibra, omega 3 i polifenols. En canvi en les

dones i els seus nadons amb una dieta rica en glúcids, àcids grassos saturats i proteïnes animals es va trobar una major presència de *Prevotella*, un bacteri oral vinculat a major risc a partir patologies i complicacions durant l'embaràs, i un major risc de sobrepès durant els 18 primers mesos de vida. L'estudi conclou que la fibra, les proteïnes vegetals i els àcids grassos omega-3 en la dieta de la mare tenen un efecte significatiu sobre la microbiota de bebè i contribueixen al desenvolupament i en el seu estat de salut durant els primers anys de vida. Un altre estudi, publicat per la revista *British Medical Journal* (Yi Wan et al., 2019) va demostrar que una dieta amb menys grasses i rica en hidrats de carboni complexos en humans podia millorar la salut de la microbiota intestinal. Es va observar com una dieta baixa en grasses incrementava els nivells de bacteris productors de butirat, el que està relacionat amb una disminució de la inflamació de baix grau. Pel que fa a la fibra, aquest estudi apunta que els beneficis no es troben a la fibra alimentaria, sinó al midó resistent que té la capacitat de fermentar i produir nombroses substàncies químiques beneficioses per la salut (Yi Wan et al., 2019).

2.7 Alimentació durant l'embaràs

Fins fa poc se sabia que la dieta de la mare induïa canvis en l'expressió gènica del futur nounat mitjançant la regulació epigenètica (Lillycrop et al., 2012; Aagaard et al., 2014; Lillycrop et al., 2007). Un exemple d'això és l'efecte de la fam holandesa (1944-1945) que demostra com la falta d'aliments, la violència o l'estrès durant l'embaràs canvia l'expressió dels gens de la descendència, tenint una major predisposició a patir malalties com obesitat, càncer de mama, esquizofrènia i diabetis que la resta de la població. A causa de la complexitat de l'obesitat i les malalties metabòliques, els investigadors van seguir investigant, ja que es creia poc probable que l'epigenètica fos l'únic factor mediador. La microbiota intestinal s'ha explorat recentment com a factor mediador potencial, i la dieta està altament relacionada amb la composició d'aquesta microbiota. Per tant, els efectes de la dieta materna sobre la salut i la malaltia de la descendència poden exercir-se a través de tots dos mecanismes, microbiota intestinal i epigenètica (Chu et al., 2016).

Les dones embarassades han de complir amb els requeriments energètics i nutricionals adequats per un desenvolupament saludable del nadó (Hutchinson, 2016). Tot i que l'alimentació durant l'embaràs juga un paper clau en la salut, també s'ha vist que el desenvolupament de la placenta durant les primeres setmanes de gestació reflecteix l'estat nutricional matern, per tant, l'alimentació abans de l'embaràs també serà un factor clau. Sigui com sigui, en l'estudi que es presentarà a continuació la intervenció nutricional serà durant l'embaràs, és per això que ens centrarem en quina és la dieta òptima durant l'etapa de l'embaràs.

Components claus de la dieta per una composició saludable de la microbiota intestinal:

- **Fibra:** Com ja hem parlat en l'apartat "digestió" de les funcions de la microbiota, la fibra fermentable serveix com aliment dels bacteris beneficioses del nostre intestí. Al fermentar-se produeix monosacàrids (AGCC) butirat (15%), acetat (60%) i propionat (25%) i gasos (és a dir, metà) i diòxid de carboni (Rinniella et al., 2019). L'acetat i el propionat són absorbits pel fetge a través de la vena porta on s'utilitzen com a substrats per al metabolisme dels lípids, la glucosa i el colesterol. El butirat té un paper clau en el manteniment de la funció de barrera dels teixits i la regulació de l'expressió gènica i la immunoregulació. (Kelly et al., 2015). A part els àcids grassos de cadena curta (AGCC) també estan implicats en nombroses funcions com la diferenciació de les cèl·lules epitelials, l'absorció de sals i aigua, entre moltes altres (Rinniella et al., 2019).
- **Greixos:** Tant la qualitat com la quantitat de greixos influeix en la composició de la microbiota intestinal (Cândido et al., 2018). Diversos estudis en animals van descriure una disminució de *Bacteroidetes* i un augment de *Firmicutes* i *Proteobacteria* en ratolins alimentats amb una dieta alta en greixos, el que augmenta el risc cardiovascular, diabetis, obesitat, hipercolesterolèmia i disbiosis intestinal (Rinniella et al., 2019; Hildebrandt et al., 2009). Per altra banda, els àcids grassos essencials **omega 3** poliinsaturats que es troben principalment en el peix blau, les llavors i els fruits secs augmentarien els bacteris

beneficiosos que produeixen compostos antiinflamatoris i butirats (Rinniella et al., 2019). L'àcid gras monoinsaturat **omega 9** que es troba per exemple, a l'oli d'oliva verge extra no sembla tenir impacte en la diversitat microbiana, en especial entre *Bacteroidetes* i *Firmicutes* pero si que es podrien correlacionar positivament amb els gèneres *Parabacteroides*, *Prevotella* i *Turicibacter* i la família *Enterobacteriaceae*, i amb un menor nombre de gènere *Bifidobacterium* (Wolters et al., 2019). D'altra banda, una dieta rica en proteïnes vegetals sembla ser que augmenta la diversitat de *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* comensals intestinals i disminueix els patògens *Bacteroides fragilis* i *Clostridium perfringens* (Świątecka et al., 2011).

- **Proteïnes:** Un estudi (Jantchou et al., 2010) va demostrar que un consum elevat de proteïnes d'origen animal podia augmentar el risc de patir malalties inflamatòries intestinals (EII) a través de la producció de sulfur d'hidrogen per bacteris com *Desulfovibrio spp.* A més, la fermentació de proteïnes d'origen animal va disminuir l'abundància de *Bifidobacterium* i la producció de AGCC, augmentant potencialment el risc d'EII (Singh et al., 2017)
- **Prebiòtics:** Els carbohidrats accessibles per la microbiota són els hidrats de carboni no digeribles que estan disponibles perquè la microbiota els pugui convertir en AGCC. En un estudi (Sonnenburg et al., 2016) es va demostrar que una dieta baixa en aquest tipus de carbohidrats condueix a un augment de *Bacteroides Thetaiotaomicron* que degrada els glicans del moc intestinal.
- **Micronutrients:** Els micronutrients consumits a través de la dieta poden afectar la composició de la microbiota intestinal. Per exemple la **vitamina D**, pot afectar positivament en la seva composició en augmentar bacteris beneficiosos com *Lactobacterium* i *Lactococcus*, associats a la modulació de la resposta immune, la incidència d'asma i les malalties al·lèrgiques. (Sordillo et al., 2017).

Altres vitamines antioxidants com els **carotenoides** presents en fruites i verdures de color groc, vermell i taronja podrien influir en la composició de la

microbiota intestinal, de fet un estudi publicat per *Nature* (Karlsson et al., 2012) va suggerir que els efectes antiinflamatoris del betacarotè estan mediat per la microbiota intestinal.

Els metalls com el zinc i el ferro són indispensables per múltiples processos fisiològics, però en excés podrien alterar la microbiota de forma negativa, promovent la colonització de bacteris patògens en l'intestí (Rinniella et al., 2019).

- **Polifenols:** Els polifenols són uns compostos presents en les plantes, com ara fruites i verdures, cereals, llegums... Algunes fruites comestibles i silvestres, com ara el raïm, l'oliva, el nabiu, el llapis, el mango i els cítrics contenen un alt contingut de polifenols (Li, A. N et al., 2014). Se sap que aquests compostos estan implicats en la prevenció de malalties com la diabetis i l'obesitat entre d'altres (Scalbert et al., 2005), però també promouen una major abundància de bacteris beneficiosos. Se sap que els bacteris intestinals augmenten la biodisponibilitat dels polifenols perquè puguin exercir els beneficis mencionats anteriorment (Parkar et al., 2008; Ozdal et al., 2016; Rinniella et al., 2019).
- **Additius alimentaris:** El nombre d'additius alimentaris no nutritius que contenen els aliments processats ha anat augmentant durant els últims anys. Diversos estudis han demostrat com aquests additius presents en els aliments poden alterar la microbiota intestinal induint efectes adversos com per exemple la intolerància a la glucosa (Spencer et al., 2016; Suez et al., 2014), disbiosi i inflamació intestinal crònica afavorint la colitis i la síndrome metabòlica (Chassaing et al., 2015)
- **Sal:** Una dieta alta en sal és un dels principals factors de risc per desenvolupar hipertensió arterial (Vega-Vega et al., 2018), lesions renals, càncer gàstric i malalties cardiovasculars. Tot això és degut en part a les alteracions de la composició de la microbiota intestinal que un excés de sal genera. Amb un possible augment de la relació *Firmicutes/Bacteroidetes*, que segons sembla, pot

alterar la producció d'àcids grassos de cadena curta i produir modificacions de la permeabilitat intestinal i l'homeòstasi immune (Miranda et al., 2018).

Per tal de seguir investigant i poder elaborar unes pautes que seran utilitzades a l'hora d'idear un menú, he volgut fer un petit resum sobre cada macronutriente que s'utilitzarà per satisfer les demandes energètiques. Per fer-ho me basat en el document "*Información para embarazadas. Dieta y embarazo*" de l'hospital de sant Joan de Déu de Barcelona (Illa., et al 2020). També he utilitzat el llibre de la Dra. Saro Arponen "*¡Es la microbiota idiota!*" (Arponen, 2021) i la demás bibliografia citada a continuació.

Energia:

Durant el primer trimestre d'embaràs no es necessita un augment de l'aportació calòrica de forma global, només és necessari a partir del segon trimestre de gestació i sempre respectant els senyals de gana i sacietat de la dona.

Per tant, els requeriments calòrics es poden calcular de manera individualitzada tenint en compte el pes previ a l'embaràs, la talla, l'activitat física de la mare i l'edat.

Hidrats de carboni:

Són imprescindibles ja que són la primera font d'energia, tant de la mare com el fetus i contribueixen en el creixement del cervell fetal (M.Eugenia et al., 2016). Es recomana que un 50-55% dels aliments que s'ingereixen diàriament siguin aliments rics en hidrats de carboni.

Els hidrats de carboni complexos o amb baix IG es digereixen i absorbeixen lentament, retardant l'acció de la insulina i l'increment de la glucosa en sang, factor positiu per mantenir la normoglicèmia durant la gestació i prevenir la diabetis gestacional, la preeclàmpsia o el part prematur i evita que el bebè tingui un alt pes al néixer. A part, els hidrats de carboni de baix índex glucèmic ajuden a disminuir la ansietat i la ingesta compulsiva. (Borge et al., 2017)

Grup d'aliment	Aliments	Nº de racions	Comentaris
<u>Farinacis</u>	Patata, moniato, cereals (Arròs, blat, fajol, sègol, quinoa...) i els seus derivats (pasta, pà...)	3-4 racions/ dia	Consumir cereals integrals i evitar productes processats elaborats amb cereals refinats.
<u>Llegums</u>	Cigrons, mongetes, llenties, azukis, pèsols...	3-4 racions/dia	Són rics en CH d'absorció lenta i fibra que ens sacia i prevé la diabetis gestacional. A més són font de proteïnes d'origen vegetal, vitamines del grup B, àcid fòlic, calci i antioxidants.
<u>Verdures</u>	Tota mena de verdures. Potenciar les de color taronja i vermell (betacarotens), fulles verdes i crucíferes (àcid fòlic).	2-3 Racions al dia	A major varietat més variable i resistent serà la microbiota. Contenen molta fibra i aporten molts micronutrients essencials durant l'embaràs com potassi, vitamina C i àcid fòlic, entre d'altres. Cal rentar-les molt bé abans de consumir-les.
<u>Fruita</u>	Tota mena de fruites. Potenciar fruits vermells i baies (Polifenols)	2-3 Racions al dia	Alt contingut en potassi, vitamina C i aigua. Cal rentar-les molt bé abans de consumir-les.
<u>Làctics</u>	Llet, formatge, iogurt	3-4 Racions al dia	A més d'hidrats de carboni, també aporten greixos i proteïna d'alta qualitat com la caseïna. Prioritza productes desnatats. Evitar els formatges curats i limitar els

			semicurats. Prohibit consumir làctics sense pasteuritzar. Cal valorar tolerància individual als làctics.
--	--	--	---

Proteïnes:

La recomanació actual és de 1,1g/kg/dia combinant proteïnes d'origen vegetal amb proteïnes d'origen animal.

Grup d'aliment	Aliments	Nº de racions	Comentaris
Carn	Pollastre, gall d'indi i conill.	3 racions a la setmana (100-150g la ració).	Limitar el consum de carn vermella entre 0-1 cop per setmana. No consumir carn crua, semicurats o en saló.
Peix	Millor peix petit que gran (per l'acumulació de mercuri)	3-4 per setmana (100g de la ració)	Consumir peix blau ric en ioda, vitamines A i D, omega-3 i DHA. Nutrients essencials pel desenvolupament del sistema nerviós del fetus. També és recomanable consumir Peix blau amb espina, ja que ens aporten calci. Important no consumir peix cru o en saló.
Ous	Frescos i preferiblement ecològics.	2-4 ous a la setmana	Contenen proteïnes d'alt valor biològic i en el rovell hi ha gran contingut en vitamines del grup B, A, D E.
Llegums	Cigrans, mongetes, llenties, azukis, pèsols...	3-4 racions/dia	Convé combinar proteïnes d'origen animal amb proteïnes d'origen vegetal com els llegums i els seus derivats (tofu, tempeh...)

Làctics	Llet, formatge, iogurt	3-4 Racions /dia	
----------------	------------------------	---------------------	--

Greixos:

Es recomana que el greix contribueixi a un 30-35% de l'aportació energètica diària provinent de la dieta. Aquesta aportació és preferible que provingui d'aliments rics en àcids grassos monoinsaturats com l'oli d'oliva i a àcids grassos poliinsaturats com el peix blau i els fruits secs.

Cal destacar la importància del DHA, un àcid gras omega 3 essencial summament important durant el període de gestació: es clau pel desenvolupament normal del cervell, ja que forma part de les membranes cel·lulars i es vital per la creació dels teixits i la retina. Durant els últims mesos d'embaràs, al voltant d'uns 7 grams de DHA al dia passen del cervell de la gestant al cervell del fetus. Si la ingesta per part de la mare no es suficient, el fetus absorbirà les reserves de la mare i en cas que aquestes siguin insuficients el fetus no rebrà el DHA necessari pel seu desenvolupament. S'ha observat que durant el transcurs de l'embaràs les concentracions d'àcids grassos essencials DHA en la mare disminueixen fins a quedar per sota del 25% en el moment del naixement. Si el fetus utilitza el DHA de les reserves de la mare, es possible que en uns mesos la mare percebi una sensació de falta de memòria i de concertació. (Borge et al., 2017; Casas-Agustench et al., 2015). Segons les recomanacions actuals les dones embarassades han de tenir una ingesta total diària d'almenys 300 mil·ligrams de DHA. Per arribar-hi, s'han de consumir com a mínim dos porcions no molt grans a la setmana de peix ric en greix. Per les dones embarassades que no arriben a aquesta recomanació la autoritat europea de seguretat alimentaria aconsella consumir un suplement de 100 a 200 mil·ligrams de DHA al dia.

Grup d'aliment	Aliments	Nº de racions	Comentaris
Àcids grassos Monoinsaturats	Oli d'oliva	1 cullerada sopera en cru en tots els àpats. (3 cullerades al dia)	Conté àcid oleic, vitamina E i altres antioxidants. Prevé malalties cardiovasculars com hipercolesterolèmia i preeclàmpsia. Millora les nostres defenses i és antioxidant. Millora el control metabòlic de la glucosa, prevenint la diabetis gestacional.
Àcids grassos poliinsaturats	Peix blau i fruits secs.	1 grapat de fruits secs al dia. 2-3 racions de peix blau a la setmana.	Contenen DHA, essencial en el desenvolupament del sistema nerviós del fetus...

Altres:

Grup d'aliment	Aliments	Nº de racions	Comentaris
Fermentats	Kefir, kombucha, miso, tempeh, ...	3-4 racions a la setmana.	Els prebiòtics són fibres vegetals que actuen com a fertilitzants estimulant el creixement de bacteris sans a l'intestí. Els prebiòtics es troben en moltes fruites i verdures, especialment en aquelles que contenen carbohidrats complexos, com la fibra i el midó resistent.

Micronutrients:

- **Vitamina D:** La vitamina D juga un paper important en el manteniment de la integritat òssia, el metabolisme de la glucosa, la formació dels vasos sanguinis, la inflamació, el sistema immunològic i l'expressió gènica. Durant l'embaràs el fetus depèn per complet de les reserves maternes de vitamina D pel seu desenvolupament, el dèficit de vitamina D en la mare s'ha associat amb raquitisme neonatal, naixement prematur i major risc de preeclàmpsia. Així mateix, el dèficit de vitamina D representa un problema de salut pública que afecta entre un 20 i un 40% de les embarassades i representa una de les principals causes de cansament, risc d'infeccions i baix estat d'ànim durant el postpart (Urrutia-pereira et al., 2015; Aranceta et al., 2012; Danielewicz et al., 2017). La vitamina D s'obté principalment mitjançant la síntesis subcutània durant l'exposició solar. Alguns aliments com el peix blau, el rovell de l'ou tenen petites quantitats de vitamina D, igual que els productes làctics o les begudes vegetals enriquides amb aquesta vitamina.

- **Ferro:** Durant l'embaràs la demanda d'aquest mineral augmenta per cobrir les necessitats tant de la mare com del fetus. S'estima que la demanda de ferro passa de 0,8 a 7,5 mil·ligrams al dia de ferritina absorbida diàriament. (Mousa et al., 2019)

Actualment, se sap que al voltant d'un 38,2% de les embarassades a escala mundial pateixen anèmia. (Georgieff et al., 2020; Danielewicz et al., 2017). Per prevenir l'anèmia i assegurar una bona ingesta de ferro haurem d'incloure a la dieta aliments rics en aquest nutrient i a més a més facilitar-ne l'absorció. Dins dels aliments rics en ferro destaquem els mariscos, la carn, el peix, els ous, els llegums (llenties, soja i mongetes pintes), la quinoa, les llavors de sèsam, les pipes de gira-sol... En el cas del ferro present en els aliments d'origen vegetal hem de tenir en compte que s'absorbeix en menor quantitat que en els aliments d'origen animal, per tant, haurem d'utilitzar una correcta combinació per afavorir el màxim la seva absorció.

Consells per millorar l'absorció del ferro (Teucher et al., 2004):

- **Vitamina C:** Acompanyar les ingestes riques en ferro amb aliments rics en vitamina C.
- **Vitamina A i betacarotens:** Les hortalisses de colors taronja i vermell contenen vitamina A i betacarotens que augmenten l'absorció del ferro.
- **Evitar tanins i aliments rics en calci en àpats rics en ferro:** No combinar en un mateix àpat aliments rics en ferro amb aliments que continguin tanins com el té i el cafè o calci com els làctics, també serà recomanable evitar les begudes carbonatades.

En cas de dones embarassades amb antecedents de dèficit de ferro o una anàlítica on es confirmi anèmia, serà necessari suplementar amb 30-60mg al dia de ferro (Georgieff et al., 2020; Georgieff et al., 2019)

- **Calci:** És el mineral més abundant en el cos humà i és fonamental per la formació dels ossos del fetus. Durant l'embaràs es produeixen una sèrie de processos fisiològics que fan que l'absorció sigui molt més eficaç. Tot i això el calci continua cent un dels minerals indispensables en la ingesta materna per poder prevenir complicacions derivades d'una baixa ingesta (Mousa., et al 2004). Dintre dels aliments rics en calci destaquem els làctics, les sardines, el salmó, les ametlles i vegetals de fulla verda com el bròquil, els espinacs, la col i els llegums. Per tal que el calci s'absorbeixi i es metabolitzi ens hem d'assegurar uns bons nivells de vitamina D.

- **Iode:** Mineral necessari per a la síntesi d'hormones tiroïdals que desenvolupen una funció clau en el desenvolupament cognitiu del fetus. El seu dèficit causa trastorns cognitius i cerebrals. A més a més és fonamental per evitar complicacions com hipotiroïdisme matern o avortament. (Glinoe et al., 2001; Yarrington et al., 2011).

Actualment, a Espanya una de les principals fonts de iode és la sal iodada, altres fonts interessants són els peixos i els mariscos, així com els aliments làctics obtinguts d'animals alimentats amb past ric el iode. Cal d'estacar que les algues

tenen un contingut amb iode molt per sobre del nivell màxim d'ingesta recomanada, el que podria resultar perjudicial per la tiroides del bebè. Si la ingesta total de iode a través de la dieta no arriba a 2 grams al dia, es recomana suplementació amb 200 micrograms des del període preconcepcional. (Taylor, et al., 2016)

- **Folats i vitamina B12:** L'àcid fòlic és una vitamina molt coneguda durant l'embaràs, ja que és fonamental per evitar defectes en el tub neuronal. Se suplementa a totes les dones embarassades des de la primera consulta amb 400 micrograms al dia (Valentin et al., 2018). Les principals fonts dietètiques són les verdures de fulla verda, els llegums i el germen de blat.

La vitamina B12 també juga un paper important en la formació del tub neuronal i un dèficit d'aquesta vitamina està relacionada amb defectes del tub neuronal, espina bífida, preeclàmpsia i anomalies fetals. La deficiència de vitamina B12 afecta al voltant del 25% de les embarassades a escala mundial i la seva deficiència pot ser emmascarada per la suplementació de vitamina B12. (Hasbaoui et al., 2021)

Els aliments rics en vitamina B12 són d'origen animal (principalment el peix, la carn i el marisc) per tant, la població vegetariana o vegana s'haurà de suplementar sempre amb aquesta vitamina (2.000 micrograms a la setmana).

- **Antioxidants:** Dins dels antioxidants destaquem la vitamina C i la vitamina E. La vitamina C a més a més de facilitar l'absorció del ferro, ajuda a prevenir l'anèmia megaloblàstica durant l'embaràs i participa en la síntesi de col·lagen, la proteïna més abundant del cos i component primari del teixit connectiu del qual estan formats la pell, els tendons i els ossos. Durant l'embaràs i la lactància es recomanen 80mg al dia de vitamina C per cobrir les necessitats del bebè i la mare (Jouanne et al., 2021). La ingesta recomanada de vitamina E durant l'embaràs no és superior a l'aconsellada per adults sans (15 mg al dia d'alfa-tocoferol), per tant, haurem de garantir el seu aport a través de l'alimentació, ja que les dues vitamines funcionen de forma sinèrgica (Mousa et al., 2019).

Les principals fonts de vitamina C són les fruites i verdures com el bròcoli, el pebrot, el kiwi, les maduixes, els cítrics, etc. Mentre que aliments rics en vitamina E són les avellanes, les ametlles, l'oli d'oliva verge extra, les pipes de gira-sol, etc.

Productes que perjudiquen la salut de la microbiota intestinal:

- Sucre i productes ultra processats.
- Alcohol
- Aliments rics en hidrats de carboni de ràpida absorció com brioixeria, galetes, pastissos, begudes ensucrades...
- Evitar excés de cafeïna.
- Grasses hidrogenades i trans, olis refinats.
- Consumir un excés d'olis vegetals com l'oli de gira-sol, suposa ingerir un excés d'omega 6, que és pro inflamatori quan s'acompanya d'un dèficit d'omega 3.

Suplements durant l'embaràs:

- **Suplement d'àcid fòlic (400mcg)** de manera preconcepcional i fins a les dues setmanes de gestació. Per prevenir d'efectes del tub neuronal. Més enllà de la setmana dotze, el sistema nerviós del bebè ja està format i, per tant, continuar prenent àcid fòlic no aporta cap avantatge. (Paul C. 2016)
- **Suplement de iode:** No existeix consens científic per recomanar suplementació de iode de manera sistemàtica. L'evidència és pobre i de baixa qualitat i donat que pot tenir efectes adversos, no és correcte fer recomanacions generals (Harding et al., 2017)
- **Suplement de vitamina B12** en cas que l'embarassada segueixi una dieta vegana o vegetariana.
- **Suplement de probiòtics:** L'Organització Mundial de la Salut (OMS) defineix els probiòtics com aquells microorganismes vius que, administrats en la quantitat adequada, poden tenir nombrosos beneficis per a la salut i la microbiota

intestinal. Algunes evidències suggereixen que l'ús de probiòtics durant l'embaràs pot tenir efectes materns beneficiosos, com ara un menor risc d'esdeveniments inflamatoris i preeclàmpsia, i un millor metabolisme matern de la glucosa (Lindsay et al., 2012; Grev et al., 2018)._Sigui com sigui no és un suplement prescrit de manera sistemàtica durant l'embaràs.

No és recomanable prendre multivitamínics de manera rutinària en el nostre context. Qualsevol medicament o vitamina ha d'estar mèdicament prescrit i justificat, ja que pot tenir efectes adversos.

Altres recomanacions:

- Mesures higièniques: netejar bé fruites i verdures.
- Cuinar bé la carn, el peix i els ous.
- Evitar el consum d'embotits crus.
- Prescindir de làctics no pasteuritzats.
- Assegurar-se d'una aportació de iode òptima a través dels aliments com làctics, peix, ous i sal iodada.
- Evitar el consum de peixos de mida gran, com la tonyina vermella o el peix espasa pel seu alt contingut en mercuri.
- La congelació a -20 °C més de 48 hores redueix la transmissió de toxoplasmosis en embotits i d'anisakis en peix cru.
- Vigilar amb les plantes medicinals, ja que encara que la seva procedència natural pugui semblar innòcua, no estan exemptes de efectes que en ocasions poden causar danys en el fetus i alterar el transcurs de l'embaràs.

2.8 Justificació

Cada vegada hi ha més estudis que demostren el gran paper que té la microbiota intestinal sobre la salut humana. Se sap que factors com el tipus part, la durada de la gestació, l'ús d'antibiòtics, la nutrició i el component genètic influeixen en el desenvolupament de la microbiota humana del nounat, que al seu torn aquest està implicat en desenvolupament de la immunitat innata, la programació metabòlica, el desenvolupament neuronal i el risc de patir malalties futures.

No obstant això, estudis recents demostren que el desenvolupament de la microbiota no sols es dona post-naixement, sinó que tot comença des de l'etapa fetal. La placenta alberga un ecosistema únic de bacteris procedents de la mare (Aagaard et al., 2014). Cal destacar que és un tema molt innovador amb pocs estudis al respecte i com mencionen molts dels autors dels estudis, es necessita més investigació en aquest camp. Sobretot d'estacar que molts dels estudis que hi ha avui en dia estan elaborats en animals, no en humans (Sofia et al .,2020).

La temàtica d'estudi, forma part de la famosa línia d'investigació sobre els orígens del desenvolupament de la salut i la malaltia (DOHaD: "*Developmental Origins of health and Disease*") que destaca el paper de l'exposició prenatal i perinatal a factors ambientals, com la nutrició, en la determinació del desenvolupament de malalties humanes en l'edat adulta.

Les malalties no transmissibles són la primera causa de mort en l'actualitat a escala mundial, moren 41 milions de persones cada any, el que equival al 71% de totes les morts a escala mundial (OMS; 2021). A causa de la importància i al paper de la microbiota en la salut, l'estudi de la relació nutrició-microbiota-salut resulta un tema molt interessant i amb un gran paper en termes de prevenció i salut pública.

3. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

3.1 Hipòtesis

La nutrició materna durant el període de gestació condiona la composició de la microbiota intestinal de la mare i la del fill i això té un impacte directe en el desenvolupament de possibles patologies durant els primers anys de vida de la descendència.

3.2 Objectius

3.2.1 Objectius generals

- Determinar si la dieta de la mare durant l'embaràs té un impacte directe en la composició de la microbiota intestinal i en la salut de la seva descendència.

3.2.2 Objectius específics

- Determinar el tipus d'alimentació i estil de vida més adient de la mare per tal de fomentar una microbiota intestinal saludable i evitar el desenvolupament de possibles patologies durant els primers anys de vida de la descendència.
- Observar durant els 4 primers anys de vida del noutat la prevalença de patologies relacionades amb el sistema immunitari principalment asma, al·lèrgies i trastorns com el trastorn de l'espectre autista.
- Esbrinar el paper que té la microbiota intestinal de la mare en el desenvolupament de la microbiota de la descendència.
- Determinar la influencia de la microbiota intestinal del noutat en el desenvolupament de patologies durant la infància.

4. METODOLOGIA

4.1 Àmbit d'Estudi

L'Àmbit d'estudi del projecte es durà a terme a la província de Barcelona. El desenvolupament de les diverses visites entre el personal investigador del projecte i els participants d'aquest es durà a terme a diversos centres d'atenció primària de la província de Barcelona (CAPS propers a zones rurals de l'àrea metropolitana de Barcelona i CAPS de la ciutat de Barcelona). Concretament a les consultes de llevadores i ginecologia i obstetrícia en la primera fase de l'estudi, i en les consultes de pediatria a la segona fase de l'estudi.

4.2 Disseny

Estudi de cohorts prospectiu, un tipus de disseny d'estudi observacional. S'estudiarà durant quatre anys dos grups d'embarassades i els seus fills. Cada grup amb un estil de vida i alimentació diferent, per tal de determinar si el factor diferencial (nutrició) afecta a la microbiota i a la salut de la descendència.

4.3 Població i Mostra

A l'estudi participaran 100 dones embarassades (50 en el grup control i 50 en el grup d'intervenció) i 100 de nounats. S'estima que la taxa de pèrdues serà alta a causa dels múltiples criteris d'exclusió que anirem aplicant durant l'estudi.

Les dones embarassades tindran una edat d'entre 25 a 35 anys, residents a Catalunya i els recents nascuts tindran un seguiment fins als 4 anys de vida.

La cohort serà fixa, és a dir només inclourem a l'estudi aquelles dones que compleixin amb els criteris d'inclusió a l'hora de començar l'estudi i no inclourem nous individus un cop l'estudi hagi començat.

4.4 Criteris d'inclusió i exclusió

Els **criteris d'inclusió** a partir dels quals se seleccionarà la mostra són els següents:

- Dones embarassades en el primer trimestre d'embaràs (de 1 a 3 mesos d'embaràs).
- Dones **sense cap patologia** a destacar ni tractament farmacològic prescrit.
- **Sense administració de suplementes de probiòtics.**
- Dones que viuen a una **zona rural** i dones que viuen en **zones urbanes**.
- Dones **sedentàries i dones físicament actives**.
- Dones que tinguin la intenció de donar **lactància materna al nounat** durant com a mínim els primers sis mesos de vida i màxim fins els dos anys (fins als sis mesos de forma exclusiva i posteriorment acompanyada de l'alimentació complementària.)

Un cop tenim la mostra inicial es faran els dos grups d'estudi, grup control i grup d'intervenció. A l'hora de dividir la mostra les variables que es tindran en compte seran el lloc de residència (zona rural o urbana) i l'activitat física (actives o sedentàries) i el tipus d'alimentació que segueixen. Totes aquestes variables es repartiran per igual entre els dos grups per tal de tenir una mostra homogènia i controlar al màxim els factors d'exposició que puguin modificar la microbiota.

Els **Criteris d'exclusió** a partir dels quals s'exclouran participants de l'estudi són els següents:

- Dones que una vegada començat l'estudi se'ls diagnostica una **patologia durant l'embaràs** (preeclàmpsia, diabetis gestacional, etc.).
- Dones que pertanyen al grup control i tot i així han seguit **una dieta molt semblant** a les del grup d'intervenció.

- Nounats que pateixen algun tipus de **patologia al néixer**.
- Dones i nadons que durant l'estudi se'ls hagi d'administrar algun tipus de **tractament farmacològic que pugui condicionar la microbiota intestinal**. Entre ells destaquem (Angelucci et al., 2019; Weersma et al., 2020; Wang., et al 2017):
 - Antibiòtics
 - Inhibidors de la bomba de protons
 - Opioides
 - Antihistamínics
 - Laxants
 - HipogluceMIants (Metformina)
 - Ansiolítics
- Dones que prenguin **suplements de probiòtics** durant l'embaràs.
- Nadons que han nascut per **cesària** i no per part vaginal.
- Nadons que hagin sigut alimentats amb **llet de fórmula** i no amb lactància materna.
- Nadons els quals la **lactància maternal** s'ha mantingut per sota dels següents criteris: lactància materna exclusiva fins als **sis mesos** i juntament amb l'alimentació complementària fins mínim **l'any de vida**.
- **Abandonament del tractament nutricional** proposat en l'estudi per part de la participant.
- **Nadons que no acudeixen a la consulta de pediatria** per fer les revisions i controls pertinents.

	GRUP CONTROL	GRUP INTERVENCIÓ
Patologies diagnosticades abans i durant l'embaràs.	NO	NO
Tractament farmacològic durant l'embaràs que pugui condicionar la microbiota intestinal.	NO	NO
Suplement probiòtic durant l'embaràs	NO	NO
Suplement àcid fòlic (400 mcg) fins a les 12 setmanes de gestació.	SI	SI
Suplement de Ferro o iode en cas que sigui necessari. No de manera sistemàtica.	SI	SI
Zona de residència Rural o urbana?	Urbana i rural	Urbana i rural
Nivell d'exercici físic preconcepció i durant l'embaràs?	Sedentàries i actives	Sedentàries i actives
Intervenció dietètica i seguiment del tractament dietètic-nutricional.	NO	SI
Presència de patologies en el nounat en el moment del naixement.	NO	NO
Tipus de part.	Vaginal	Vaginal
Lactància materna durant els 2 primers anys de vida, exclusiva i a demanda durant 6 mesos i amb alimentació complementària fins mínim a l'any de vida.	SI	SI
Control i seguiment per part de pediatria fins als 4 anys de vida de l'infant.	SI	SI

Taula 1: Comparació de les característiques principals de cada grup d'estudi

4.5 La intervenció que es vol realitzar

Durant el període de gestació es durà a terme una intervenció dietètica-nutricional (liderada per una dietista-nutricionista) en el grup anomenat “grup intervenció”. El primer contacte amb la dona gestant on se li explicarà en que consisteixen les pautes dietètiques que han de seguir serà amb un dietista-nutricionista. Posteriorment, els seguiments es duran a terme en les revisions i controls propis de l'embaràs en els centres d'atenció primària. La professional sanitària que sol atendre a les dones embarassades en la salut pública és la llevadora, per tant serà ella la encarregada de dur a terme els controls adients per assegurar-nos que la gestant està seguint el tractament de manera adient.

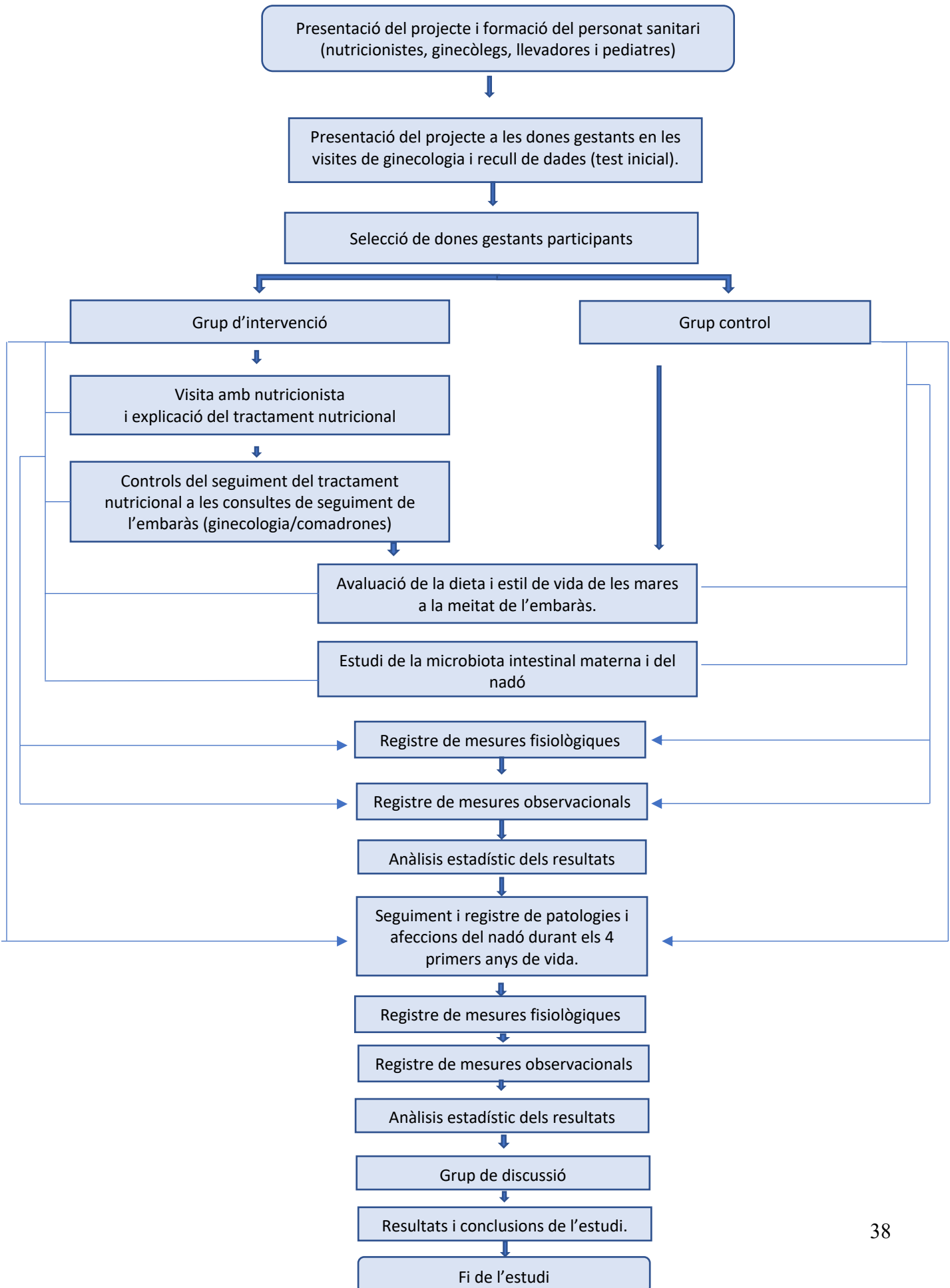
Les pautes dietètiques que es marcaran al grup intervenció seran basades en la informació recollida anteriorment en l'apartat "2.7. Alimentació durant l'embaràs". Aquesta intervenció es realitzarà en el grup d'exposició mentre que en el grup control no s'intervindrà amb cap mena de pautes més enllà de les proporcionades pel professional que acompanyi la gestació de cada dona.

Als annexos es mostra un exemple de menú setmanal estàndard amb receptes i recomanacions que s'entregarà a les participants del grup exposició. El menú està elaborat amb ingredients de temporada del mes de març.

Un cop les dones hagin donat a llum, se'ls analitzarà la microbiota intestinal d'elles i dels seus nadons mitjançant la regió variable V3-V4 de la seqüenciació del gen 16S rRNA, i es realitzarà la comparació mare-nadó entre els grups intervenció i control. Posteriorment es farà un seguiment durant els 4 primers anys de vida del nen on es recolliran totes les patologies i afeccions que els infants van patint durant aquets 4 anys. Presentarem especial atenció a aquelles patologies que fins a la data d'avui s'ha vist que tenen una implicació directe amb la microbiota intestinal (asma, al·lèrgies i trastorns com el trastorn de l'espectre autista). El seguiment es durà a terme a les consultes de pediatria, i es farà coincidir amb les visites de control pròpies de l'edat.

Prèviament a l'inici del projecte es farà una formació a les llevadores i a les pediatres i se'ls facilitarà el material i els recursos necessaris perquè puguin realitzar el seguiment de manera adequada. A cada visita s'enregistraran les variables i s'introduiran en un Excel.

Diagrama de flux



4.6 Variables i els mètodes de mesura.

Durant tot l'estudi es presenten varies variables a mesurar. Per tal d'obtenir la màxima objectivitat i precisió, els mètodes de mesura seran els següents:

1. **Qüestionari inicial:** Es recolliran les variables mostrades en l'apartat criteris d'inclusió. Aquest qüestionari es facilitarà a la consulta d'atenció primària a les dones interessades en participar a l'estudi. S'introduiran les dades de les participants en un Excel.
2. **Seguiment de la intervenció dietètica-nutricional:** Per tal d'assegurar-nos que les dones que formen part del grup experimental estan seguint de manera correcta les pautes dietètiques marcades s'utilitzarà un qüestionari de freqüència de consum, recordatoris 24 h, actitud del pacient, valoració de la seva motivació i implicació a l'hora de fer preguntes i resolució de dubtes a les consultes. S'introduirà la valoració del professional que l'atengui en un Excel juntament amb un SI o No segons si el professional considera que continua formant part de l'estudi o no.
3. **Avaluació de la dieta i estil de vida de les mares a la meitat de l'embaràs:**
A la meitat de l'embaràs es recolliran per part de les llevadores d'atenció primària, els registres dietètics tant del grup control com del grup d'exposició. Es farà a través d'un qüestionari de freqüència de consum (annex 2) sobre la seva dieta regular durant l'embaràs. També se'ls calcularà la seva adherència a la dieta mediterrània a través del test PREDIMED (annex 3), la puntuació d'aquest test oscil·la entre 0 (mínima adherència) i 14 (màxima adherència), una puntuació de 9 o més punts significa una bona adherència a la dieta mediterrània. Els resultats del test s'introduiran en un Excel.

4. **Patologies durant l'embaràs:** És possible que durant l'embaràs sorgeixin algunes complicacions com la preeclàmpsia, la diabetis gestacional, infeccions... En aquest cas, es registraran a la història clínica i a un Excel. Les eines que s'utilitzaran per detectar les possibles complicacions de l'embaràs seran les proves pròpies dels controls que es duen a terme en el centre de salut (test de Sullivan, mesura de la pressió arterial amb esfigmomanòmetre, ecografies, etc.).
5. **Patologies del nadó:** Si els metges diagnostiquen alguna patologia o anomalia congènita del nadó durant l'embaràs o al néixer (malformacions cardíques, defectes del tub neuronal, síndrome de Down, etc.) les dades les enregistrant a la història clínica i es comunicaran als dirigents de l'estudi. Les dades quedaran enregistrades en un Excel i a la història clínica.
6. **Estudi de la microbiota intestinal materna i del nadó:** La microbiota intestinal de la mare i el nadó seran analitzades a través de la introducció d'un isòtop estèril en el recte de la mare i el nounat just després del part. La composició i diversitat de la microbiota intestinal es determinaran mitjançant la regió variable V3-V4 de la seqüenciació del gen 16S rRNA . Amb l'anàlisi del gen 16s, és possible obtenir una descripció general de la composició de la comunitat microbiana i identificar les diferències i variacions entre poblacions microbianes (Suárez Moya A. 2017). Les dades quedaran enregistrades en un Excel i a la història clínica.
7. **Registre del tipus de part:** El tipus de part quedarà enregistrat en un Excel i a la història clínica.
8. **Registre del tipus d'alimentació del lactant:** S'haurà de portar un registres sobre si el nounat ha rebut lactància materna exclusiva o llet de fórmula. I en els dos casos la seva durada. Per portar un control del compliment es recollirà la informació a la consulta de pediatria en un Excel. Les dades quedaran enregistrades en un Excel i a la història clínica.

9. **Seguiment i registre de patologies i afeccions del nadó durant els 4 primers**

anys de vida: Fins als tres anys de vida del nadó, se'l farà un seguiment a la consulta de pediatria on es recollirà a l'historial clínic del nen tota mena d'afeccions i patologies que es presentin. Caldrà posar èmfasis als pares que reportin tota mena d'afeccions que es produeixin per tal d'evitar errors i omissions d'informació a l'estudi. Es recollirà tot a la història clínica de l'infant en un Excel. Per tal de detallar i facilitar l'estudi, encara que es recullin tota mena d'afeccions, ens centrarem principalment en tres patologies que s'han descrit on la microbiota i té un paper clau en el seu desenvolupament: al·lèrgies, asma, trastorn de l'espectre autista.

- a. **Detecció d'al·lèrgies i intoleràncies:** Les diagnosticarà el pediatra a través del diagnòstic adient segons la seva simptomatologia. Les dades quedaran enregistrades en un Excel i a la història clínica.
- b. **Detecció d'asma:** Les diagnosticarà el pediatra a través del diagnòstic adient segons la seva simptomatologia (exploració física, probes funció pulmonar , etc.). Les dades quedaran enregistrades en un Excel i a la història clínica.
- c. **Detecció obesitat:** A través del pes i la talla. Es mesurarà en néixer i a cada visita establerta a pediatria. Les puntuacions Z de les mesures antropomètriques utilitzarem les de l'OMS, tenint en compte sexe i edat i la interpretació dels resultats serà feta a partir dels paràmetres que marca l'OMS. Les dades quedaran enregistrades en un Excel i a la història clínica.

Altres dades a enregistra per possibles conclusions o extensions de l'estudi:

10. **Sexe del nadó** (Variable dicotòmica): Un cop se sàpiga el sexe del nadó les dades quedaran enregistrades en un Excel i a la història clínica. Es recollirà si el nadó és sexe femení o masculí.

11. **Control del IMC i augment de pes durant l'embaràs.**

Les recomanacions de la SEGO (Societat Espanyola de Ginecologia i Obstetrícia) es basen en l'IMC (índex de massa corporal) de la dona previ a l'embaràs per a gestacions d'un sol nadó.

IMC	Classificació	Augment de pes aconsellable
<18,5	Baix pes	De 12,5 a 18 kg
18,5-24,9	Normal	De 11,5 a 16 kg
25-29,9	Sobrepès	De 7 a 11,5 Kg
>30	Obesitat	De 5 a 9 Kg

Recomenacions segons Institute of Medicine (IOM)

En general, tenint en compte un IMC mitjà, l'augment de pes ideal se situa entre els 11,5 i els 16 quilos.

En el nostre estudi, el control de pes es durà a terme per part de la llevadora o ginecòloga que faci el seguiment de l'embaràs. Les dades quedaran enregistrades en un Excel i a la història clínica.

12. **Pes al néixer.** Aquesta dada es registrarà per possibles extensions de l'estudi. El pes que es considera dintre de la normalitat d'un bebè en néixer és d'entre 2500 i 4000 grams. (Organització Mundial de la Salut 2017). Les dades quedaran enregistrades en un Excel i a la història clínica.

- **Bebè gran:** Ens referim que un nadó és gran quan el pes sobrepassa els 4 kg i el creixement intrauterí fetal s'estima superior al percentil 90 (és a dir, superior al 90% de tots els bebès nascuts en la mateixa edat gestacional.)

- **Bebè petit:** Es considera un bebè petit quan neix a terme amb un pes inferior a 2,5 kg o que té un percentil intrauterí inferior a 10.

Mesures	Variable	Codis	Unitat de mesura	Tipus de Variable
Fisiològiques	Data de naixement			Quantitativa
	Període de gestació			Quantitativa
	Patologies importants a destacar			Qualitativa Nominal
	Tractament farmacològic/suplementació actual	1=Si tractament 2=No tractament		Qualitativa Binària asimètrica
	Zona de residència	1= Rural 2=Urbana		Qualitativa dicotòmica
	Nivell d'activitat física	1=Sedentària 2= Activa 3= Esportista		Qualitativa Ordinal
	Intencionalitat d'alimentar el nadó amb lactància materna	1= Si 2=No		Qualitativa Binària asimètrica
	Patologies durant l'embaràs			Qualitativa nominal
	Patologies del nadó			Qualitativa nominal
	Estudi de la microbiota intestinal materna i del nadó:			Qualitativa nominal
	Registre del tipus de part:	1=vaginal 2=cesària		Qualitativa dicotòmica
	Registre del tipus d'alimentació del lactant	1= lactància materna 2= llet de fórmula		Qualitativa dicotòmica
	Seguiment i registre de patologies i afeccions del nadó durant els 4 primers anys de vida			Qualitativa nominal
	Sexe del nadó	1=femení 2=masculí		Qualitativa dicotòmica
	Augment de pes durant l'embaràs			Kg
Pes al néixer			Kg	Quantitativa continua
	Pes al néixer categoritzat	1= Nadó gran (>4kg) 2= Nadó petit (<2,5kg)	kg	Qualitativa ordinal
Observacionals	Seguiment de la intervenció dietètica-nutricional	1= Molt bona adherència 2= Bona adherència		Qualitativa ordinal

		3= Necessita millorar adherència		
	Avaluació de la dieta i estil de vida de les mares després de la intervenció	1 = Dieta de baixa qualitat 2 = Necessita millorar 3=Dieta mediterrània òptima		Qualitativa ordinal
	Duració de la lactància		Mesos	Quantitativa continua

Taula 2: Variables i instruments de mesura de l'estudi.

4.7 Anàlisi de registres.

Pel tipus de variables quantitatives es farà un anàlisi descriptiu de tendència central i dispersió (mitjana, percentils 25% i 75%, desviació estàndard, mitjana i valor mínim i màxim) i posteriorment per tal d'extreure conclusions utilitzarem el test t-Student o ANOVA per observar si hi ha relació entre els dos grups o no.

Per les variables categòriques com el seguiment de la intervenció dietètica-nutricional, pes del naixement categoritzat, etc es presentaran les freqüències i els percentatges.

Per tal d'analitzar la relació entre variables s'utilitzaran els següents anàlisis bivariants:

a. **Comparació de la microbiota intestinal del grup control i grup exposició:**

Es definiran uns barems per considerar si la microbiota intestinal és favorable o no i posteriorment es realitzaria un contrast d'hipòtesis basat en el test d'independència χ^2 i es presentarà el p-valor resultant. Aquest anàlisi permetrà la comparació entre:

- i. Comparació de la microbiota intestinal de la mare amb el seu bebè recent nascut per observar semblances.
- ii. Comparació de la microbiota intestinal de les mares del grup control amb la de les del grup exposició.
- iii. Comparació de la microbiota intestinal dels nounats del grup control amb la dels del grup exposició.

Després, s'avaluarà la significació del test (>99%) per determinar si hi ha prou evidències per no descartar una possible relació.

- b. **Comparació del desenvolupament de patologies i afeccions entre el grup control i el grup exposició:** s'ha considerat oportú no limitar el tipus de patologies que volem comparar, ja que ens interessa recollir tota mena de patologies i afeccions i veure la seva prevalença. Un cop es tinguin totes recollides s'observarà quines són les més comunes en els dos grups i es compararan.

Tots aquets anàlisi es faran d'acord amb les dades disponibles, sense tenir en compte els valors nuls. S'utilitzarà el paquet estadístic IBM SPSS v.21 per realitzar els anàlisis.

4.8 Limitacions de l'estudi.

És susceptible a riscos de classificació d'exposat i no exposat, ja que és possible que els subjectes presentin un biaix en la definició de què és estar exposat o no estar-ho (estil de vida saludable i nutrició saludable). Tot i que la intervenció nutricional del grup d'exposició serà seguida amb consultes, no sabem amb seguretat quina es l'alimentació del grup exposició i el grup control. Pel que fa als qüestionaris (qüestionari freqüència de consum, activitat física i PREDIMED) també aportarien biaix per errors de memòria o falta de percepció del mida de les porcions dels aliments.

Si no s'utilitza un **test correcte i ben estudiat per obtenir un estudi de la microbiota intestinal** i una bona comparació entre mostres, podríem caure en un biaix de mesurament.

L'estudi és molt llarg, així que s'ha de considerar que la pèrdua de subjectes durant el període de seguiment, representa un tipus de **biaix de seguiment o biaix de desgast**. De la mateixa manera que la falta d'assistència a les consultes de nutrició pot afectar en el desenvolupament de l'estudi donant lloc a un buit de dades.

Hi haurà diversos factors d'exclusió que generaran la retirada de les participants de l'estudi que crearà un buit de dades i una pèrdua de mostra amb les implicacions que això comporta.

L'estudi que es planteja considera alguns dels factors perinatals, però se sap que el desenvolupament de patologies durant la infància també pot ser causat per altres factors d'exposició, al mateix temps la microbiota intestinal pot ser modificada per factors que no podem controlar i que generen una limitació de rigorositat (**biaix de confusió**).

4.9 Aspectes ètics

Totes les participants de l'estudi seran informades en detall abans d'iniciar l'estudi de manera escrita i verbal. Se'ls lliurarà un full informatiu amb les característiques de l'estudi i els seus drets com a participants. En aquest full també apareixerà informació rellevant sobre l'estudi com: la seva duració, la finalitat, els procediments, els beneficis de la seva participació, així com els possibles riscos i la garantia d'anonimat i confidencialitat tal com marca la Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre.

Un cop la participant accepti formar part de l'estudi, s'entregarà per escrit el consentiment informat que haurà de firmar juntament amb els documents informatius facilitats anteriorment, tal com marca el Real Decret 561/1993 de 16 d'abril.

La informació obtinguda en l'estudi serà entrada en el software IBM SPSS, un programa informàtic per anàlisis estadística. El qual només podran accedir els investigadors de l'estudi. Les dades personals i els noms dels participants seran xifrades.

En aquest estudi cal remarcar que la intervenció que es proposa no causa riscos ni cap dany als participants. Es requereix la predisposició i participació per tal de complir amb les mesures dietètiques-nutricionals establertes així com complir

amb els requisits establerts i facilitar el seguiment per part de l'equip investigador.

Abans de començar l'estudi aquest serà avaluat pel comitè ètic d'Investigació Clínica (CEIC) del Col·legi de Metges de Barcelona.

5. UTILITAT PRÀCTICA DELS RESULTATS

L'alimentació de la mare durant l'embaràs juga un paper clau tant en la seva salut com en la de la salut de la seva descendència, ja que aquesta és un dels factors que més afecten la microbiota intestinal. A través de l'estudi que es planteja contribuirem a l'evidència científica que demostra que l'alimentació de la mare durant l'embaràs condiona la microbiota del nounat i per tant, condicionarà la seva salut. A més a més, es podran elaborar noves recomanacions i un nou enfocament basat en la promoció de la salut, molt útils a l'hora d'atendre a la dona embarassada que podria fer disminuir les taxes de malalties no transmissibles de la població a nivell mundial.

Sens dubte en una societat on les malalties no transmissibles com l'obesitat, les malalties metabòliques i cardiovasculars, les al·lèrgies, etc estan cada cop més en alça ens fa pensar que calen més intervencions i polítiques basades en la promoció i prevenció de la salut. Promoure la salut des de abans del naixement és clau per incrementar la salut de la població i reduir el risc de patir malalties tant en l'etapa infantil com adulta.

Així doncs, aquest estudi servirà per determinar la relació entre l'alimentació de la mare i la salut del nounat així com la implicació que té una dieta que fomenti un bon equilibri de la microbiota intestinal de la mare i el nounat. També servirà per contribuir en l'evidència científica que demostra el paper de la microbiota intestinal en el desenvolupament de certes malalties, aportant noves dades i fins i tot podríem arribar a relacionar noves patologies, que fins ara no s'havia trobat relació, amb la microbiota intestinal.

L'estudi també ens permetrà reflexionar sobre la importància de la necessitat d'incorporar la figura d'un dietista-nutricionista en el sistema de salut públic per tal de canviar pautes i generar nous protocols i recomanacions.

Finalment, aquest estudi podria ser la porta d'entrada perquè futurs investigadors continuïn investigant sobre la relació nutrició-microbiota-salut així com aprofundeixin el la temàtica des d'un punt de vista de nutrició personalitzada.

Investigar en aquest camp per tal d'informar a les mares gestants de la implicació de la nutrició i els hàbits de vida sobre la seva salut i la de la seva descendència juntament amb altres aspectes sobre l'embaràs i el part es de vital importància. La informació ens fa més lliures i ens retorna la responsabilitat sobre els nostres propis processos. Prendre consciència de les decisions que adoptem es clau per a la salut i empoderament de les dones.

6. BIBLIOGRAFIA

- Aagaard K, Jun M, Antony KM, Radhika G, Joseph P, James V. (2014). The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *The Science translational medicine*. Vol 6, Issue 237p. 237ra65.
doi: 10.1126/scitranslmed.3008599
- Abrahamsson TR, Wu RY, Jenmalm MC.(2015) Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. *Pediatr Res*. 2015 Jan;77(1-2):214-9. doi: 10.1038/pr.2014.165.
- Agustí, M.P. García-Pardo, I. López-Almela, I. Campillo, M. Maes, M.(2018) Romaní-Pérez,Yolanda Sanz.Interplay Between the Gut-Brain Axis Obesity and Cognitive Function *Front Neurosci*, 12 (p. 155 <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00155>
- Álvarez J, Manuel J, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, Sanz Y (2021) Microbiota intestinal y salud Gut microbes and health. *Gastroenterología y Hepatología*, Volume 44, Issue 7, August–September 2021, Pages 519-535. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
- Aranceta, J. y Haya Palazuelos, J.:Calcio y vitamina D en el embarazo y la lactancia.(2012) Madrid, IMC, Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC)
- Arponen, Sari. *¡Es la microbiota idiota!* (4.ª edición) Alienta editorial.
- Barrett HL, Gomez-Arango LF, Wilkinson SA, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Dekker-Nitert M. A vegetarian diet is a major determinant of gut microbiota composition in early pregnancy. *Nutrients*. 10(7):890. DOI: 10.3390/nu1007089
- Borruel, N. (2003). Interacciones bacterianas con el sistema inmunológico intestinal.Inmunomodulación. *Gastroenterología y Hepatología*, 26(1), 13-22.
- Borge, T. C., Aase, H., Brantsæter, A. L., & Biele, G. (2017). The importance of maternal diet quality during pregnancy on cognitive and behavioural outcomes in children: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 7(9), e016777. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016777>
- Cândido, F. G., Valente, F. X., Grześkowiak, Ł. M., Moreira, A., Rocha, D., & Alfenas, R. (2018). Impact of dietary fat on gut microbiota and low-grade systemic inflammation: mechanisms and clinical implications on obesity. *International journal of food sciences and nutrition*, 69(2), 125–143. <https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1343286>
- Casas-Agustench, P., Iglesias-Gutiérrez, E., & Dávalos, A. (2015). Mother's nutritional miRNA legacy: Nutrition during pregnancy and its possible implications to develop cardiometabolic disease in later life. *Pharmacological research*, 100, 322–334. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.08.017>
- Cassani, E., Barichella, M., Canello, R., Cavanna, F., Iorio, L., Cereda, E., Bolliri, C., Zampella Maria, P., Bianchi, F., Cestaro, B., & Pezzoli, G. (2015). Increased urinary indoxyl sulfate (indican): new insights into gut dysbiosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 21(4), 389–393. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.02.004>

- Chassaing, B., Koren, O., Goodrich, J. K., Poole, A. C., Srinivasan, S., Ley, R. E., & Gewirtz, A. T. (2015). Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*, 519(7541), 92–96. <https://doi.org/10.1038/nature14232>
- Córdoba A, Tobar-Cárdenas A, Cuervo J, Ortega, J. (2020). Relación entre la dieta y la microbiota intestinal en mujeres embarazadas. *Salutem Scientia Spiritus*, 6(2), 73-77.
- Chu, D. M., Meyer, K. M., Prince, A. L., & Aagaard, K. M. (2016). Impact of maternal nutrition in pregnancy and lactation on offspring gut microbial composition and function. *Gut microbes*, 7(6), 459–470. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1241357>
- Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S.(2016) La colonización intestinal humana puede iniciarse en el útero por distintas comunidades microbianas en la placenta y el líquido amniótico . *Sci Rep*. 6: 23129. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/srep23129>
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., O'Connor, R., ... Dinan, T. G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological reviews*, 99(4), 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Danielewicz, H., Myszczyzyn, G., Dębińska, A., Myszkal, A., Boznański, A., & Hirnle, L. (2017). Diet in pregnancy-more than food. *European journal of pediatrics*, 176(12), 1573–1579. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-3026-5>
- Domingo, J.J.S., Sánchez, C.S. (2018). De la flora intestinal al microbioma. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 110(1), 51-56. Doi: <https://dx.doi.org/10.17235/reed.2017.4947/2017>
- Dong, XD, Li, XR, Luan, JJ, Liu, XF, Peng, J., Luo, YY y Liu, CJ (2015). Las comunidades bacterianas en las heces neonatales son similares a las placentas de las madres. *Revista canadiense de enfermedades infecciosas y microbiología médica = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale* , 26 (2), 90–94. <https://doi.org/10.1155/2015/737294>
- FAROS: Sant Joan de Déu Barcelona Hospital. (10/01/2021) *Información para embarazadas. Dieta y embarazo*. https://faros.hsjdbcn.org/sites/default/files/dieta-y-embarazo_vf_0.pdf
- Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola GB, Mencaroni E, Esposito S. (2019) Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*. Feb 28;11(3):521. doi: 10.3390/nu11030521.
- Flores-Quijano, M.E., & Heller-Rouassant, S. (2016). Embarazo y lactancia. *Gaceta Medica De Mexico*, 152, 6-12.
- Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. (2017) Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*. Feb;20(2):145-155. doi: 10.1038/nn.4476.
- García-Mantrana I., Selma-Royo M., Gonzalez S., Parra-Llorca A, Martíñez-costa C., Collado MC. (2020) Distinct maternal microbiota clusters are associated with diet during pregnancy: Impact on

- neonatal microbiota and infant growth during the first 18 months of life. *Gut Microbes*. Pages 962-978 DOI : <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1730294>
- Gensollen T., Iyer S, D.L. Kasper R. Blumberg. (2016) How colonization by microbiota in early life shapes the immune system *Science*, 352,pp. 539-544. Doi: DOI: 10.1126/science.aad9378
- Georgieff M. K. (2020). Iron deficiency in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(4), 516–524. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.006>
- Georgieff, M. K., Krebs, N. F., & Cusick, S. E. (2019). The Benefits and Risks of Iron Supplementation in Pregnancy and Childhood. *Annual review of nutrition*, 39, 121–146. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124213>
- Glinoe D. (2001). Pregnancy and iodine. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 11(5), 471–481. <https://doi.org/10.1089/105072501300176426>
- Gomez-Arango LF, Barrett HL, Wilkinson SA, Callaway LK, McIntyre HD, Morrison M, Dekker Nitert M.(2018) Low dietary fiber intake increases *Collinsella* abundance in the gut microbiota of overweight and obese pregnant women. *Gut Microbes*.;9(3):189-201. doi: 10.1080/19490976.2017.1406584.
- Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR (2019). El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol* 68 (03):111-117 doi:10.33588/rn.6803.2018223
- Grev J, Berg M, Soll R.(2018) Maternal probiotic supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 12. [DOI 10.1002/14651858.CD012519.pub2]
- Guarner F. (2007). Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Scielo* ISSN 1699-5198
- Harding, K. B., Peña-Rosas, J. P., Webster, A. C., Yap, C. M., Payne, B. A., Ota, E., & De-Regil, L. M. (2017). Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD011761. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011761.pub2>
- Hasbaoui, B. E., Mebrouk, N., Saghir, S., Yajouri, A. E., Abilkassem, R., & Agadr, A. (2021). Vitamin B12 deficiency: case report and review of literature. *The Pan African medical journal*, 38, 237. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.237.20967>
- Hildebrandt, M. A., Hoffmann, C., Sherrill-Mix, S. A., Keilbaugh, S. A., Hamady, M., Chen, Y. Y., Knight, R., Ahima, R. S., Bushman, F., & Wu, G. D. (2009). High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*, 137(5), 1716–24.e242. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.042>
- Hughes HK, Rose D, Ashwood P.(2018) The Gut Microbiota and Dysbiosis in Autism Spectrum Disorders. *Curr Neurol Neurosci Sep* 24;18(11):81. doi: 10.1007/s11910-018-0887-6.
- Illa Armengol A., Ángel Morán M., García de Vicuña M., (2020) Información para embarazadas. Dieta y embarazo. Hospital Sant Joan de Déu Barcelona https://faros.hsjdbcn.org/sites/default/files/dieta-y-embarazo_vf.pdf

- Jantchou, Prévost, Morois, Sophie; Clavel-Chapelon, Françoise; Boutron-Ruault, Marie-Christine; Carbonnel, Franck.(2010) Animal Protein Intake and Risk of Inflammatory Bowel Disease: The E3N Prospective Study, American Journal of Gastroenterology - Volume 105 - Issue 10 - p 2195-2201 doi: 10.1038/ajg.2010.192
- Jiang, C., Li, G., Huang, P., Liu, Z., & Zhao, B. (2017). The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's disease : JAD, 58(1), 1–15. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-161141>
- Joanne E. Sordillo, Yanjiao Zhou, Michael J. McGeachie, John Ziniti, Nancy Lange, Nancy Laranjo, Jessica R. Savage, Vincent Carey, George O'Connor, Megan Sandel, Robert Strunk, Leonard Bacharier, Robert Zeiger, Scott T. Weiss, George Weinstock, Diane R. Gold, Augusto A. Litonjua. (2016) Factors influencing the infant gut microbiome at age 3-6 months: Findings from the ethnically diverse Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART. The journal of allergy and clinical immunology. VOLUME 139, ISSUE 2, P482-491.E14.Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.045>
- Jouanne, M., Oddoux, S., Noël, A., & Voisin-Chiret, A. S. (2021). Nutrient Requirements during Pregnancy and Lactation. Nutrients, 13(2), 692. <https://doi.org/10.3390/nu13020692>
- Kelly, C. J., Zheng, L., Campbell, E. L., Saeedi, B., Scholz, C. C., Bayless, A. J., Wilson, K. E., Glover, L. E., Kominsky, D. J., Magnuson, A., Weir, T. L., Ehrentraut, S. F., Pickel, C., Kuhn, K. A., Lanis, J. M., Nguyen, V., Taylor, C. T., & Colgan, S. P. (2015). Crosstalk between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function. Cell host & microbe, 17(5), 662–671. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.005>
- Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK, Gonzalez A, Werner JJ, Angenent LT, Knight R, Bäckhed F, Isolauri E, Salminen S, Ley RE. (2012) Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. Cell.;150(3):470-80. doi: 10.1016/j.cell.2012.07.008.
- Lievain V, Peiffer I, Hudault S, Rochat F, Brassart D, Neeser J, Servin A. (2000). Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. PMC Us National Library of Medicine National Institutes of Health doi: 10.1128/MMBR.00036-17
- Lillicrop KA, Burdge GC. (2012) Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 26(5):667-76. doi: 10.1016/j.beem.2012.03.009.
- Lillicrop KA, Slater-Jefferies JL, Hanson MA, Godfrey KM, Jackson AA, Burdge GC. (2007) La inducción de la regulación epigenética alterada del receptor de glucocorticoides hepático en la descendencia de ratas alimentadas con una dieta restringida en proteínas durante el embarazo sugiere que la expresión reducida de la metiltransferasa-1 de la DNA está implicada en la metilación y alteración del DNA . Br J Nutr 2007; 97 : 1064-73; <http://dx.doi.org/10.1017/S000711450769196X>
- Li, A. N., Li, S., Zhang, Y. J., Xu, X. R., Chen, Y. M., & Li, H. B. (2014). Resources and biological activities of natural polyphenols. Nutrients, 6(12), 6020–6047. <https://doi.org/10.3390/nu6126020>
- Lindsay KL, Walsh CA, Brennan L, McAuliffe FM. (2013) Probiotics in pregnancy and maternal outcomes: a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med.26(8): Pages 772-778 772-8. [DOI 10.3109/14767058.2012.755166]

- Liu, R., Hong, J., Xu, X., Feng, Q., Zhang, D., Gu, Y., Shi, J., Zhao, S., Liu, W., Wang, X., Xia, H., Liu, Z., Cui, B., Liang, P., Xi, L., Jin, J., Ying, X., Wang, X., Zhao, X., Li, W., ... Wang, W. (2017). Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nature medicine*, 23(7), 859–868. <https://doi.org/10.1038/nm.4358>
- Lubomski, M., Tan, A. H., Lim, S. Y., Holmes, A. J., Davis, R. L., & Sue, C. M. (2020). Parkinson's disease and the gastrointestinal microbiome. *Journal of neurology*, 267(9), 2507–2523. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09320-1>
- Manuel Moreno Villares J, ¡Carmen Collado M, Larqué E, Leis Trabazo R, Sáenz de Pipaón M, Moreno Aznar L. (2019) Los primeros 1000 días: una oportunidad para reducir la carga de las enfermedades no transmisibles. *Nutrición hospitalaria VOLUMEN 36, NÚM. 1, enero-febrero (2019), PAG. 218-232. Doi: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02453>*
- Martínez I, Stegen JC, Maldonado-Gómez MX, Eren AM, Siba PM, Greenhill AR, Walter J.(2015) The gut microbiota of rural papua new guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes. *Cell Rep.* 11(4):527-38. doi: 10.1016/j.celrep.2015.03.049.
- Mercedes Gómez De Agüero, Stephanie C. Ganal-Vonarburg, Tobias Fuhrer, et al.(2016) The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science*, doi: 1126/science.aad2571
- Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, Belzer C, Delgado Palacio S, Arboleya Montes S, Mancabelli L, Lugli GA, Rodriguez JM, Bode L, de Vos W, Gueimonde M, Margolles A, van Sinderen D, Ventura M. (2017) The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 8;81(4):e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17.
- Mousa, A., Naqash, A., & Lim, S. (2019). Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients*, 11(2), 443. <https://doi.org/10.3390/nu11020443>
- Miranda, P.M., De Palma, G., Serkis, V., Lu, J., Louis, M., McCarville, J., Verdu, E., Collins, S., Bercik, P. (2018). High salt diet exacerbates colitis in mice by decreasing *Lactobacillus* levels and butyrate production. *Microbiome* 6, 57 doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0433-4>
- Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. (2016) Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front. Microbiol.*, | <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01031>
- OMS. Enfermedades no transmisibles (2021). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/> [consultat el 12 de novembre de 2021].
- Orane Hutchinson AL. (2016) Requerimientos nutricionales en el embarazo y de dónde suplirlos. *Rev Clínica Esc Med VOL. 6 NÚM. 4 DOI: 10.15517/RC_UCR-HSJD.V6I4.26928*
- Ozidal T, Sela DA, Xiao J, Boyacioglu D, Chen F, Capanoglu E. (2016) The Reciprocal Interactions between Polyphenols and Gut Microbiota and Effects on Bioaccessibility. *Nutrients.* 8, no. 2: 78. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu8020078>
- Parkar, S. G., Stevenson, D. E., & Skinner, M. A. (2008). The potential influence of fruit polyphenols on colonic microflora and human gut health. *International journal of food microbiology*, 124(3), 295–298. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2008.03.017>

- Paul C. (2016). Folic acid in pregnancy. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 123(3), 392. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13602>
- Peirce JM, Alviña K. (2019) The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *J Neurosci Res*. 97(10):1223-1241. doi: 10.1002/jnr.24476.
- Perez-Muñoz, M.E., Arrieta, MC., Ramer-Tait, A.E.Jens Walter.(2017) A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome* 5, 48. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0268-4>
- Powe SE, O’Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF (2013) Intestinal microbiota, diet and health. *The British Journal of Nutrition*. 2014;111:387–402. doi:10.1017/s0007114513002560.
- Pulikkan J, Mazumder A, Grace T. (2019) Role of the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1118:253-269. doi: 10.1007/978-3-030-05542-4_13.
- Rajiv S, Santosh S, Sugandha R. (2010). Periodontitis: A risk for delivery of premature labor and low-birth-weight infants. *PMC Us National Library of Medicine National Institutes of Health*. doi: 10.4103/0976-9668.71672
- Ruiz F , Gerbaldo G,Asurmendi P, Pascual LM,Giordano W, Barberis I. (2015). Antimicrobial activity, inhibition of urogenital pathogens, and synergistic interactions between lactobacillus strains. *PubMed*. doi:10.1080/10408419991299211
- Saavedra JM. Probióticos, inmunidad y salud en pediatría. *Gaceta Médica de México* 2011;147 Suppl 1:9-21
- Salinas de Reigosa, B. (2013). Microbiota intestinal: clave de la salud. *Salus*, 17(2), 5-6. ISSN 1316-7138
- Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2005). Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical reviews in food science and nutrition*, 45(4), 287–306. <https://doi.org/10.1080/1040869059096>
- Sender R, Fuchs S, Milo R (2016) Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* 14(8): e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- Shao, Y., Forster, S.C., Tsaliki, E. Kevin Vervier, Angela Strang, Nandi Simpson, Nitin Kumar, Mark D. Stares, Alison Rodger, Peter Brocklehurst, Nigel Field & Trevor D. Lawley . (2019) Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature* 574, 117–121 . <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1560-1>
- Shahi, S. K., Freedman, S. N., & Mangalam, A. K. (2017). Gut microbiome in multiple sclerosis: The players involved and the roles they play. *Gut microbes*, 8(6), 607–615. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1349041>
- Shin NR, Whon TW, Bae JW. (2015) Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol*. 33(9):496-503. doi: 10.1016/j.tibtech.2015.06.011.
- Suárez Moya A. (2017). Microbioma y secuenciación masiva [Microbiome and next generation sequencing]. *Revista española de quimioterapia : publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 30(5), 305–311.

- Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C. A., Maza, O., Israeli, D., Zmora, N., Gilad, S., Weinberger, A., Kuperman, Y., Harmelin, A., Kolodkin-Gal, I., Shapiro, H., Halpern, Z., Segal, E., & Elinav, E. (2014). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*, 514(7521), 181–186. <https://doi.org/10.1038/nature13793>
- Świątecka, D., Narbad, A., Ridgway, K. P., & Kostyra, H. (2011). The study on the impact of glycated pea proteins on human intestinal bacteria. *International journal of food microbiology*, 145(1), 267–272. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.01.002>
- Taylor, P. N., & Vaidya, B. (2016). Iodine supplementation in pregnancy - is it time?. *Clinical endocrinology*, 85(1), 10–14. <https://doi.org/10.1111/cen.13065>
- Teucher, B., Olivares, M., & Cori, H. (2004). Enhancers of iron absorption: ascorbic acid and other organic acids. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition*, 74(6), 403–419. <https://doi.org/10.1024/0300-9831.74.6.403>
- Thomas S, Izard J, Walsh E, Batich K, Chongsathidkiet P, Clarke G, Sela DA, Muller AJ, Mullin JM, Albert K, Gilligan JP, DiGuilio K, Dilbarova R, Alexander W, Prendergast GC.(2017) The Host Microbiome Regulates and Maintains Human Health: A Primer and Perspective for Non-Microbiologists. *Cancer Res.* 2017 Apr 15;77(8):1783-1812. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2929.
- Singh, R.K., Chang, H.W., Yan, D. et al. (2016) Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med* 15, 73. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>
- Sonnenburg, E. D., Smits, S. A., Tikhonov, M., Higginbottom, S. K., Wingreen, N. S., & Sonnenburg, J. L. (2016). Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*, 529(7585), 212–215. <https://doi.org/10.1038/nature16504>
- Spencer, M., Gupta, A., Dam, L. V., Shannon, C., Menees, S., & Chey, W. D. (2016). Artificial Sweeteners: A Systematic Review and Primer for Gastroenterologists. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 22(2), 168–180. <https://doi.org/10.5056/jnm15206>
- Urrutia-Pereira, M., & Solé, D. (2015). Deficiência de vitamina D na gravidez e o seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância [Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood]. *Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*, 33(1), 104–113. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2014.05.004>
- Valentin, M., Coste Mazeau, P., Zerah, M., Ceccaldi, P. F., Benachi, A., & Luton, D. (2018). Acid folic and pregnancy: A mandatory supplementation. *Annales d'endocrinologie*, 79(2), 91–94. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.10.001>
- Van der Beek, E. (2018). Programación nutricional y vida posterior: el papel de la calidad de los macronutrientes durante los primeros 1000 días . *Revista electrónica Sight & Life*, 32 (1), 46-52.
- Vega-Vega, O.; Fonseca-Correa, J.I.; Mendoza-De la Garza, A.; Rincón-Pedrero, R.; Espinosa-Cuevas, A.; Baeza-Arias, Y.; Dary, O.; Herrero-Bervera, B.; Nieves-Anaya, I.; Correa-Rotter, R.(2018) Contemporary Dietary Intake: Too Much Sodium, Not Enough Potassium, yet Sufficient Iodine: The SALMEX Cohort Results. *Nutrients*, 10, 816. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu10070816>

Versalovic J (2013) El microbioma humano y los probióticos: implicaciones para la pediatría Ann Nutr Metab 2013;63(suppl 2):42-52 DOI:10.1159/000354899

Wang SZ, Yu YJ, Adeli K. (2020) Role of Gut Microbiota in Neuroendocrine Regulation of Carbohydrate and Lipid Metabolism via the Microbiota-Gut-Brain-Liver Axis. Microorganisms. 2020 Apr 7;8(4):527. doi: 10.3390/microorganisms8040527.

Wan Y, Wang F, Yuan J, Li J, Jiang D, Zhang J, Li H, Wang R, JTang J, Huang T, Zheng J, Andrew J Sinclair, Mann J, Li D. (2019.) "Effects of Dietary Fat on Gut Microbiota and Faecal Metabolites, and Their Relationship with Cardiometabolic Risk Factors: A 6-Month Randomised Controlled-Feeding Trial." BMJ journal, Gut. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317609>

Wolters, M., Ahrens, J., Romaní-Pérez, M., Watkins, C., Sanz, Y., Benítez-Páez, A., Stanton, C., & Günther, K. (2019). Dietary fat, the gut microbiota, and metabolic health - A systematic review conducted within the MyNewGut project. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland), 38(6), 2504–2520. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.024>

Yarrington, C. D., & Pearce, E. N. (2011). Dietary iodine in pregnancy and postpartum. Clinical obstetrics and gynecology, 54(3), 459–470. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31822ce2ff>

7.ANNEXES

7.1 Qüestionari activitat física (Annex 1)

Cuestionario Mundial sobre Actividad Física (GPAQ)



Departamento de Enfermedades crónicas y Promoción de la Salud
Vigilancia y Prevención basada en la población
Organización Mundial de la Salud
20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza
Para más información: www.who.int/chp/steps



Actividad física			
<p>A continuación voy a preguntarle por el tiempo que pasa realizando diferentes tipos de actividad física. Le ruego que intente contestar a las preguntas aunque no se considere una persona activa.</p> <p>Piense primero en el tiempo que pasa en el trabajo, que se trate de un empleo remunerado o no, de estudiar, de mantener su casa, de cosechar, de pescar, de cazar o de buscar trabajo [inserte otros ejemplos si es necesario]. En estas preguntas, las "actividades físicas intensas" se refieren a aquéllas que implican un esfuerzo físico importante y que causan una gran aceleración de la respiración o del ritmo cardíaco. Por otra parte, las "actividades físicas de intensidad moderada" son aquéllas que implican un esfuerzo físico moderado y causan una ligera aceleración de la respiración o del ritmo cardíaco.</p>			
Pregunta	Respuesta	Código	
En el trabajo			
49	<p>¿Exige su trabajo una actividad física intensa que implica una aceleración importante de la respiración o del ritmo cardíaco, como [levantar pesos, cavar o trabajos de construcción] durante al menos 10 minutos consecutivos?</p> <p>(INSERTAR EJEMPLOS Y UTILIZAR LAS CARTILLAS DE IMÁGENES)</p> <p>Si 1</p> <p>No 2 Si No, Saltar a P 4</p>	P1	
50	Número de días <input type="text"/>	P2	
51	<p>En uno de esos días en los que realiza actividades físicas intensas, ¿cuánto tiempo suele dedicar a esas actividades?</p> <p>Horas : minutos <input type="text"/> : <input type="text"/></p> <p>hrs mins</p>	P3 (a-b)	
52	<p>¿Exige su trabajo una actividad de intensidad moderada que implica una ligera aceleración de la respiración o del ritmo cardíaco, como caminar deprisa [o transportar pesos ligeros] durante al menos 10 minutos consecutivos?</p> <p>(INSERTAR EJEMPLOS Y UTILIZAR LAS CARTILLAS DE IMÁGENES)</p> <p>Si 1</p> <p>No 2 Si No, Saltar a P 7</p>	P4	
53	Número de días <input type="text"/>	P5	
54	<p>En uno de esos días en los que realiza actividades físicas de intensidad moderada, ¿cuánto tiempo suele dedicar a esas actividades?</p> <p>Horas : minutos <input type="text"/> : <input type="text"/></p> <p>hrs mins</p>	P6 (a-b)	
Para desplazarse			
<p>En las siguientes preguntas, dejaremos de lado las actividades físicas en el trabajo, de las que ya hemos tratado. Ahora me gustaría saber cómo se desplaza de un sitio a otro. Por ejemplo, cómo va al trabajo, de compras, al mercado, al lugar de culto [insertar otros ejemplos si es necesario]</p>			
55	<p>¿Camina usted o usa usted una bicicleta al menos 10 minutos consecutivos en sus desplazamientos?</p> <p>Si 1</p> <p>No 2 Si No, Saltar a P 10</p>	P7	
56	Número de días <input type="text"/>	P8	
57	<p>En un día típico, ¿cuánto tiempo pasa caminando o yendo en bicicleta para desplazarse?</p> <p>Horas : minutos <input type="text"/> : <input type="text"/></p> <p>hrs mins</p>	P9 (a-b)	
En el tiempo libre			
<p>Las preguntas que van a continuación excluyen la actividad física en el trabajo y para desplazarse, que ya hemos mencionado. Ahora me gustaría tratar de deportes, fitness u otras actividades físicas que practica en su tiempo libre [inserte otros ejemplos si llega el caso].</p>			
58	<p>¿En su tiempo libre, practica usted deportes/fitness intensos que implican una aceleración importante de la respiración o del ritmo cardíaco como [correr, jugar al fútbol] durante al menos 10 minutos consecutivos?</p> <p>(INSERTAR EJEMPLOS Y UTILIZAR LAS CARTILLAS DE IMÁGENES)</p> <p>Si 1</p> <p>No 2 Si No, Saltar a P 13</p>	P10	
59	Número de días <input type="text"/>	P11	
60	<p>En uno de esos días en los que practica deportes/fitness intensos, ¿cuánto tiempo suele dedicar a esas actividades?</p> <p>Horas : minutos <input type="text"/> : <input type="text"/></p> <p>hrs mins</p>	P12 (a-b)	

SECCIÓ PRINCIPAL: Actividad física (en el tiempo libre) sigue.		
Pregunta	Respuesta	Código
61	<p>¿En su tiempo libre practica usted alguna actividad de intensidad moderada que implica una ligera aceleración de la respiración o del ritmo cardíaco, como caminar deprisa, [ir en bicicleta, nadar, jugar al volleyball] durante al menos 10 minutos consecutivos? (INSERTAR EJEMPLOS Y UTILIZAR LAS CARTILLAS DE IMÁGENES)</p> <p>Sí 1</p> <p>No 2 Si No, Saltar a P16</p>	P13
62	<p>En una semana típica, ¿cuántos días practica usted actividades físicas de intensidad moderada en su tiempo libre?</p> <p>Número de días <input type="text"/></p>	P14
63	<p>En uno de esos días en los que practica actividades físicas de intensidad moderada, ¿cuánto tiempo suele dedicar a esas actividades?</p> <p>Horas : minutos <input type="text"/> : <input type="text"/> hrs mins</p>	P15 (a-b)
Comportamiento sedentario		
<p>La siguiente pregunta se refiere al tiempo que suele pasar sentado o recostado en el trabajo, en casa, en los desplazamientos o con sus amigos. Se incluye el tiempo pasado [ante una mesa de trabajo, sentado con los amigos, viajando en autobús o en tren, jugando a las cartas o viendo la televisión], pero no se incluye el tiempo pasado durmiendo. (INSERTAR EJEMPLOS) (UTILIZAR LAS CARTILLAS DE IMÁGENES)</p>		
64	<p>¿Cuándo tiempo suele pasar sentado o recostado en un día típico?</p> <p>Horas : minutos <input type="text"/> : <input type="text"/> hrs mins</p>	P16 (a-b)



7.2 Qüestionari de freqüència de consum (Annex 2)

Exemple de qüestionari de freqüència de consum. S'elaborarà digitalment de manera que es pugui introduir les dades de manera automàtica.

Qüestionari de freqüència de consum				
Làctics sencers	Mai o casi mai	Al mes	A la setmana	Al dia
Làctics semi/desnatats				
Ous				
Carns magres				
Carns grasses				
Peix blanc				
Peix blau				
Verdures				
Fruites				
Fruits secs				
Llegums				
Oli d'oliva				
Cereals refinats 13. Pa 14. Arròs 15. pasta				
Cereals integrals 16. Pa 17. Arròs 18. pasta				
Altres cereals sense gluten (fajol, quinoa, mill...)				
Brioixeria industrial				
Sucre				
Alcohol				
Aigua				

7.3 Qüestionari Predimed (Annex3)

ESTUDIO PREDIMED

Cumplimiento de la dieta

Identificador del participante:

____ / ____ / ____ / ____ / ____
Nodo C.Salud Médico Paciente Visita

Nodo: anotar el número de nodo correspondiente.

01. Andalucía - Málaga / 02. Andalucía - Sevilla - S.Pablo / 03. Andalucía - Sevilla - V.Rocio / 04. Baleares / 05. Cataluña - Barcelona norte / 06. Cataluña - Barcelona Sur / 07. Cataluña - Reus - Tarragona / 08. Madrid Norte / 09. Madrid Sur / 10. Navarra / 11. País Vasco / 12. Valencia

C.Salud: anotar el número del centro de salud correspondiente.

Médico: anotar el número del médico correspondiente.

Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.

Visita: anotar el número de visita correspondiente.

00. Inclusión - exclusión / 01. Visita Inicial / 02. Visita 3 meses / 03. Visita 1 año / 04. Visita 2 años / 05. Visita 3 años

Fecha del examen

____ / ____ / 200____
Día Mes Año

1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar? Sí = 1 punto
2. ¿Cuanto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)? 4 o más cucharadas = 1 punto
3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día? (las guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración) 1 ración = 200g. 2 o más (al menos una de ellas en ensalada o crudas) = 1 punto
4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día? 3 o más al día = 1 punto
5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (ración: 100 - 150 g) menos de 1 al día = 1 punto
6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (porción individual: 12 g) menos de 1 al día = 1 punto
7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día? menos de 1 al día = 1 punto
8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana? 7 o más vasos a la semana = 1 punto
9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 plato o ración de 150 g) 3 o más a la semana = 1 punto
10. ¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana? (1 plato pieza o ración: 100 - 150 de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco) 3 o más a la semana = 1 punto
11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana? menos de 2 a la semana = 1 punto
12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (ración 30 g) 3 o más a la semana = 1 punto
13. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: 1 pieza o ración de 100 - 150 g) Sí = 1 punto
14. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)? 2 o más a la semana = 1 punto



7.4 Full d'informació al pacient i consentiment informat (Annex 4)

Codi de protocol: 0001

Versió: 1

Data de la versió 21/3/2022

Nom de l'investigador principal: Mireia Oriol Noguera

Centre:

Dades de contacte: mireiaoriol@uvic.cat

Servi:

Títol de l'estudi: COM AFECTA LA NUTRICIÓ MATERNA A LA MICROBIOTA INTESTINAL DEL FETUS/NADÓ I AL DESENVOLUPAMENT DE PATOLOGIES DURANT ELS PRIMERS ANYS DE VIDA DE LA DESCENDÈNCIA.

Ens dirigim a vostè per informar-la sobre un assaig clínic en què se'l convida a participar-hi. L'estudi ha estat aprovat pel Comitè Ètic de Recerca comitè ètic d'Investigació Clínica (CEIC) del Col·legi de Metges de Barcelona.

1. Introducció

La nostra intenció és que vostè rebi la informació correcta i suficient perquè pugui avaluar i jutjar si vol o no participar en aquest assaig. Llegiu aquest full informatiu amb atenció i nosaltres us aclarirem els dubtes que us puguin sorgir després de l'explicació. A més, podeu consultar amb les persones que considereu oportú.

2. Participació voluntària

Ha de saber que la seva participació en aquest estudi és voluntària i que pot decidir no participar i retirar el consentiment en qualsevol moment, sense que per això s'alteri la relació amb el metge ni es produeixi cap perjudici en el tractament.

3. Descripció general de l'estudi

3.1 La importància d'aquest estudi

La temàtica a estudiar, forma part de la línia d'investigació sobre els orígens del desenvolupament de la salut i la malaltia (DOHaD: "Developmental Origins of health and Disease") que destaca el paper de l'exposició prenatal i perinatal a

factors ambientals, com la nutrició, en la determinació del desenvolupament de malalties humanes en l'edat adulta.

Les malalties no transmissibles són la primera causa de mort en l'actualitat a escala mundial, maten a 41 milions de persones cada any, el que equival al 71% de totes les morts a escala mundial. (OMS; 2021) A causa de la importància i al paper de la microbiota en la salut, resulta una temàtica clau en la investigació científica amb un gran paper en termes de prevenció i salut pública.

3.2 Característiques de les participants

Les participants de l'estudi en un inici hauran de complir els següents criteris:

- a. Dones embarassades en el primer trimestre d'embaràs (de 1 a 3 mesos d'embaràs).
- b. Dones **sense cap patologia** a destacar ni tractament farmacològic prescrit.
- c. **Sense administració de suplementos de probiòtics.**
- d. Dones que viuen a una **zona rural** i dones que viuen en **zones urbanes**.
- e. Dones **sedentàries i dones físicament actives** (exercici mínim 3 cops a la setmana i estil de vida actiu per considerar-se actives).
- f. Dones que tinguin la intenció de donar **lactància materna al nounat** durant com a mínim el primer anys de vida i màxim fins els dos anys (fins als sis mesos de forma exclusiva i posteriorment acompanyada de l'alimentació complementària.)

Els **Criteris d'exclusió** a partir dels quals s'exclouran participants de l'estudi són els següents:

- g. Dones que una vegada començat l'estudi se'ls diagnostica una **patologia durant l'embaràs** (preeclàmpsia, diabetis gestacional, etc.).

- h. Dones que pertanyen al grup control i tot i així han seguit **una dieta molt semblant** a les del grup d'intervenció.
- i. Nounats que pateixen algun tipus de **patologia al néixer**.
- j. Dones i nadons que durant l'estudi se'ls hagi d'administrar algun tipus de **tractament farmacològic que pugui condicionar la microbiota intestinal**. Entre ells destaquem (Angelucci et al., 2019) (Weersma et al., 2020) (Wang, et al 2017):
 - i. Antibiòtics
 - ii. Inhibidors de la bomba de protons
 - iii. Opioides
 - iv. Antihistamínics
 - v. Laxants
 - vi. Hipoglucemiants (metformina)
 - vii. Ansiolítics
- k. Dones que prenguin **suplements de probiòtics** durant l'embaràs.
- l. Nadons que han nascut per **cesària** i no per part vaginal.
- m. Nadons que hagin sigut alimentats amb **llet de fórmula** i no amb lactància materna.
- n. Nadons els quals la **lactància maternal** s'ha mantingut per sota dels següents criteris: lactància materna exclusiva fins als **sis mesos** i juntament amb l'alimentació complementària fins mínim **l'any de vida**.
- o. **Abandonament del tractament nutricional** proposat en l'estudi per part de la participant.
- p. **Nadons que no acudeixen a la consulta de pediatria** per fer les revisions i controls pertinents.

3.3 Objectiu de l'estudi

L'objectiu principal de l'estudi es determinar si la dieta de la mare durant l'embaràs té un impacte directe en la composició de la microbiota intestinal i en la salut de la seva descendència.

3.4 Riscos i beneficis de participar en l'estudi

Aquest estudi no comporta cap risc. En el cas que sigui seleccionada per formar part del grup d'intervenció els beneficis que obtindria seran un tractament dietètic-nutricional dissenyat per contribuir a una bona salut de la microbiota intestinal. En el cas que sigui seleccionada per formar part del grup control contribuirà a la ciència i a un major coneixement sobre la implicació de la microbiota intestinal i la nutrició en el desenvolupament de patologies, que proporcionarà beneficis a les següents generacions.

3.5 Que passa si decideixo abandonar?

Si decideix abandonar l'estudi haurà de comunicar-ho als investigadors i fer saber que ho fa de manera voluntària. Podrà abandonar l'estudi si així ho desitja en qualsevol moment.

3.6 Confidencialitat de les dades

Durant tot l'estudi es recolliran dades personals i mèdiques tant de vostè com del seu nadó. Aquestes dades quedaran registrades amb un codi numèric el qual anirà vinculat amb la seva identitat. Únicament coneixeran aquesta correspondència el seu metge i els investigadors de l'estudi en el cas que les dades estiguin relacionades amb l'estudi. La recollida de dades i el seu anàlisi es realitzarà garantint la confidencialitat d'acord amb la llei establerta "Llei Orgànica 15/1999 de Protecció de Dades de Caràcter Personal".

3.7 Estudi clínic amb menors d'edat

En cas de menors ha de sonar el consentiment el seu representant legal designat. El menor d'edat més gran de 14 anys pot prestar el consentiment, llevat que hi

hagi una llei que per a aquell acte en concret exigeixi l'assistència dels titulars de la potestat parental o els tutors.

3.8 Contacte

En el cas que sorgeixin dubtes, necessiti més informació o vulgui comunicar qualsevol cosa en relació a l'estudi podrà posar-se en contacte amb el director de l'estudi _____, a través del telèfon _____ o via email _____

Nom i cognoms del pacient:

Signatura del pacient

Data:

Nom i cognoms de l'investigador:

Signatura de l'investigador:

Data:

CONSENTIMENT INFORMAT

Títol de l'estudi: COM AFECTA LA NUTRICIÓ MATERNA A LA MICROBIOTA INTESTINAL DEL FETUS/NADÓ I AL DESENVOLUPAMENT DE PATOLOGIES DURANT ELS PRIMERS ANYS DE VIDA DE LA DESCENDÈNCIA.

Jo, _____ (Nom i cognoms)

He llegit el full d'informació que se m'ha lliurat.

He pogut fer preguntes sobre aquest estudi.

He rebut prou informació sobre l'estudi.

He parlat amb _____ (nom i cognoms investigador)

Comprendc que la meva participació és voluntària.

Comprendc que em puc retirar de l'estudi:

1r Quan vulgui

2n Sense haver de donar explicacions.

3r Sense que això repercuteixi en les meves cures mèdiques.

Data i Firma del participant:

Presto lliurement la meva conformitat per participar a l'estudi.

Data i firma de l'investigador:

Rebreu una còpia d'aquest full d'informació al pacient i document de consentiment informat.

CONSENTIMENT DEL REPRESENTANT LEGAL (per a menors)

Títol de l'estudi: COM AFECTA LA NUTRICIÓ MATERNA A LA MICROBIOTA INTESTINAL DEL FETUS/NADÓ I AL DESENVOLUPAMENT DE PATOLOGIES DURANT ELS PRIMERS ANYS DE VIDA DE LA DESCENDÈNCIA.

Jo, _____ (Nom i cognoms)

He llegit el full d'informació que se m'ha lliurat.

He pogut fer preguntes sobre aquest estudi.

He rebut prou informació sobre l'estudi.

He parlat amb _____ (nom i cognoms investigador)

del pacient, i atesa la impossibilitat per mi reconeguda que el pacient doni el seu consentiment, autoritzo lliurement i voluntària l'esmentada actuació.

Comprendc que la meva participació és voluntària.

Comprendc que em puc retirar de l'estudi:

1r Quan vulgui el participant o el seu representant legal

2n Sense haver de donar explicacions.

3r Sense que això repercuteixi en les seves cures mèdiques.

A la meva presència s'ha donat a _____ (nom del participant), tota la informació pertinent adaptada al seu nivell d'enteniment i està d'acord a participar-hi.

I presto la meva conformitat amb què _____
(nom del participant) participi a l'estudi.

Data i Firma del representant:

Data i firma de l'investigador:

7.5 Pla nutricional embaràs (Annex 5)

EXEMPLE MENÚ SETMANAL EMBARÀS

	DILLUNS	DIMARTS	DIMECRES	DIJOURS	DIVENDRES	DISSABTE	DIUMENGE
ESMORZAR	2 torrades de pa d'espelta integral amb 1/5 alvocat, tomàquets cherry, sal iodada y oli d'oliva verge extra.	Porridge de civada amb beguda vegetal de civada, anous, nabius i gerds.	Yogur natural amb poma trosdejada, llavors de chia. , kiwi i anous.	Torrada de pa d'espelta integral amb espinacs i verat (en pot de vidre) sal iodada i oli d'oliva verge extra.	Púding de llavors de chia amb coco ratllat, gers i nabius, canyella en pols i plàtan.	Pancakes de civada amb fruits del bosc i plàtan	2 torrades de pa d'espelta integral amb 1/5 alvocat, tomàquets cherry, sal iodada y oli d'oliva verge extra.
MIG MATI	logurt natural	Taronja	Tònic de gingebre i poma	Grapat de fruits secs naturals	logurt natural	Grapat de fruits secs natural	Mandarines
DINAR	lenties amb verdures (pastanaga, porro, pebrot, carabassó) i verat (en pot de vida) Postres: Kiwi	Carabassa al forn amb ruca i tomàquets cherry. Hamburguesa de pollastre Postres: Pera	Arròs o pasta integral amb verdures (pastanaga, col kale, xampinyons, ceba) Sèpia a la planxa amb all i julivert Postres: Maduixes	Amanida temperada de coliflor al forn amb salsa de iogurt Gall d'indi a la planxa Postres: Poma	Crema de verdures o amanida verda Albergínia farcida de verdures i carn picada Postres: Mandarina	Wok de noodles d'arròs amb pastanaga, porro, carbassó, xampinyons i tires de pollastre a la planxa Postres: iogurt natural	Cuit de cigrons amb patata, pastanaga, espinacs, remolatxa. Postre: Taronja
BERENAR	Peça de fruita fresca	logurt / torrada amb formatge pasteuritzat	Peça de fruita fresca	Peça de fruita fresca	Frutos secs	Peça de fruita fresca	logurt / torrada amb formatge pasteuritzat
SOPAR	Bròquil al vapor amb oli d'oliva verge i sal iodada. Truita de dos ous amb torrada integral. Postres: Mandarina	Hummus amb verduretes cuinades bacallà al forn amb ceba i patata Postre: Maduixes	Crema de verdures (moniato , pastanaga i gingebre) Hamburguesa casolana de llegums Postres: taronja	Faixetes integrals o de fajol farcides de salmó cuinat i veduretes saltejades (pebrot, ceba, pastanaga) Postres: iogurt	Espàrrecs verds a la planxa Truita de dos ous amb ceba i tomàquet Postres: pera	Amanida de tomàquet, espinacs, alvocat. Calamar a la planxa amb all i julivert. Postres: Kiwi	Crema de verdures (carabassó, patata, pastanaga, porro) Salmó a la planxa Postres: Poma

Afegir oli d'oliva verge a tots els plats
Beure aigua durant el dia i en els àpats

HAMBURGUESES DE CIGRONS I QUINOA



Imatge: Mireia Oriol Noguera

Ingredients:

- 250 g de cigrons cuits
- 100 g de quinoa
- 1 ceba
- 3 cibulets
- 1 pastanaga
- Dues rodanxes fines de gingebre fresc
- Pebre negre
- Oli d'oliva verge
- sal
- pebre negre

Preparació:

1. Renteu i bulliu la quinoa durant 10-15 minuts. L'escorrem bé, sense que quedi aigua.
2. Renteu els cigrons cuits i deixeu-los escórrer.
3. Tallar la ceba i els cibulets a trossets petits.
4. Amb un picador o batedora, triturem els cigrons, la ceba, els cibulets, el gingebre i la sal.
5. En un bol gran barregem els ingredients triturats al costat de la quinoa bullida. Afegir el pebre negre i trossets de pastanaga prèviament saltejats a la paella.
6. Refredar la massa a la nevera perquè sigui més manejable i formar les hamburgueses.
7. Cuinar les hamburgueses a la paella amb una mica d'oli a foc mitjà, fins que agafin color pels dos costats.
8. Afegir una mica de coriandre picat, ceba i tomàquet per sobre. Pots servir-les al costat de verdures al forn, amanida o muntar una hamburguesa amb pa, avocat i tomàquet.

TÒNIC DE GINGEBRE I POMA



imatge: canva.com

Ingredients:

- 1 poma Golden
- 1 trosset d'api (5cm)
- 1 tassa de llet (o beguda vegetal)
- 2 ametlles naturals
- 1/4 de cullerada de postres de gíngebre

Preparació:

1. Rentar i tallar els vegetals.
2. Trossejar i afegir tots els ingredients en un got de batre juntament amb la llet o la beguda vegetal, les ametlles i el gíngebre. Batre fins a aconseguir una barreja homogènia i espumosa.

CREMA DE MONIATO, PASTANAGA I GINGEBRE



Imatge: Mireia Oriol Noguera

Ingredients:

- 2 Moniatos mitjans
- 3 pastanagues
- 1 ceba
- 1 cullerada sopera de cúrcuma
- 2-3cm de gíngebre fresc
- Cardamom mòlt
- Pebre negre
- Sal
- 800ml de brou de verdures

Toppings:

- Llavors de carbassa
- Coriandre fresc

Preparació:

1. Talleu la ceba a mitges llunes i salteu-la en una olla amb una mica d'oli d'oliva fins que estigui daurada.
2. Afegiu-hi el gíngebre, les espècies i el brou de verdures.
3. Pelar i tallar la pastanaga i el moniato a trossos mitjans.
4. Incorporeu-los i tapeu l'olla. Deixeu-ho coure uns 15min fins que estiguin tous.
5. Mentrestant en una paella torrar les llavors de carabassa i picar el coriandre.
6. Passats els 15 minuts apagueu el foc i tritureu-ho.

Serviu la crema i afegiu-hi els toppings per sobre.

PANCAKES DE CIVADA



Ingredientes:

- 100 Tassa de flocs de civada
- 180 ml de beguda vegetal
- 1 ou
- oli d'oliva

Preparació:

1. Tritura tots els ingredients (excepte l'oli d'oliva) amb una batedora fins que quedin totalment integrats.
2. Escalfeu la paella amb una mica d'oli d'oliva.
3. Quan estigui ben calent abocar a la paella una cullerada de la massa i formar els pancakes de la mida que vulguis. Posar-ne tants com et càpiguen a la paella.
5. Deixar que es facin una mica i quan vegis que els pots girar sense problemes, dona'ls hi la volta. Deixeu-ho coure uns segons per l'altra banda i retireu-ho del foc.
6. Repeteix el procediment fins acabar tota la massa.

RECOMENACIONS A TENIR EN COMPTE:

- Mesures higièniques: Netejar bé fruites i verdures.
- Cuinar bé la carn, el peix i els ous.
- Evitar el consum d'embotits crus.
- Prescindir de làctics no pasteuritzats.
- Assegurar-se d'un aport de iode òptim a través dels aliments com làctics, peix, ous i sal iodada.
- Evitar el consum de peixos de mida gran, com la tonyina vermella o el peix espasa pel seu alt contingut en mercuri.
- La congelació a -20 °C més de 48 hores redueix la transmissió de toxoplasmosis en embotits i d'anisakis en peix cru.
- Vigilar amb les plantes medicinals, ja que encara que la seva procedència natural pugui semblar innòcua, no estan exemptes de efectes que en ocasions poden causar danys en el fetus i alterar el transcurs de l'embaràs.

PRODUCTES QUE PERJUDIQUEN LA SALUT DE LA MICROBIOTA INTESTINAL:

- Sucre i productes ultra processats.
- Alcohol
- Aliments rics en hidrats de carboni de ràpida absorció com brioixeria, galetes, pastissos, begudes ensucrades...
- Evitar excés de cafeïna.
- Grasses hidrogenades i trans, olis refinats.
- Consumir un excés d'olis vegetals com l'oli de gira-sol, suposa ingerir un excés d'omega 6, que és pro inflamatori quan s'acompanya d'un dèficit d'omega 3.

8. AGRAÏMENTS

Voldria donar les gràcies a totes les persones que han fet possible tirar endavant aquest treball. Gràcies a la meva tutora Laia Bosch Presegué, per la seva ajuda i interès constant en el meu treball. Gràcies a la meva família i amics propers per recolzar-me sempre, tant en el meu treball final de grau com en els 4 anys de carrera.

9. NOTA FINAL DE L'AUTOR. EL TFG COM A EXPERIÈNCIA D'APRENENTATGE

Durant els mesos en els quals he estat treballant en aquest treball he pogut aprofundir sobre una temàtica sobre la qual tenia un gran interès per mi la nutrició, l'embaràs i l'inici de la vida. Sens dubte, uns períodes clau per establir les bases que ens portaran a tenir una bona salut.

La part que més he gaudit a estat la recerca bibliogràfica, llegir i aprendre sobre el tema m'ha resultat molt interessant i estimulants. La part de desenvolupar el projecte m'ha resultat un repte, ja que, al cap i a la fi, no hi estava acostumada i han anat sorgint dubtes i inquietuds al llarg de tot el seu desenvolupament. Al tractar-se d'un estudi tan llarg amb tants factors que poden intervenir en la microbiota intestinal se m'ha fet complicat de plantejar. Com a conclusió i aprenentatge trec que a partir de l'estudi proposat podria desenvolupar varis estudis més petits i assequibles, però sens dubte planificar i redactar aquest estudi m'ha fet veure la seva complexitat i la quantitat de variables i factors que has de tenir en compte a l'hora de plantejar un estudi.

Sens dubte, crec que aquest treball a estat idoni per donar fi els meus estudis del grau en nutrició humana. M'anima a continuar estudiant i aprofundint en la temàtica i inclús en un futur poder contribuir en la investigació.