



José López-Miranda. Antonio Camargo. Oriol A. Rangel Zúñiga

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, España.

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Córdoba, Córdoba, España.

Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España.

CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España



Dieta personalizada en diabetes

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades con mayor impacto sociosanitario a nivel mundial, no sólo por su alta prevalencia, sino también por las complicaciones crónicas que produce y por su elevada tasa de mortalidad. De hecho, el marcado aumento en la incidencia y prevalencia de DM2 que está ocurriendo en la gran mayoría de los países del mundo supone un grave problema de salud pública mundial. Los

principales factores de riesgo para el desarrollo de DM2 son una historia familiar de diabetes, un aumento del grado de obesidad y un deterioro en la secreción de insulina. Esta forma de diabetes, que constituye un 90-95% de todos los casos de diabetes, se produce en pacientes que desarrollan previamente un síndrome de resistencia a la insulina y que tienen habitualmente un déficit de insulina relativo e insuficiente para compensar la insulino-resistencia.

Aunque se han logrado avances considerables en el desarrollo y la aplicación de recomendaciones nutricionales basadas en evidencias científicas, éste sigue siendo uno de los aspectos más controvertidos y de difícil abordaje en la DM2, ya que distintos nutrientes o patrones dietéticos han mostrado distintos grados de eficacia, lo que sugiere que factores específicos de la población e individuales pueden determinar el éxito en la prevención de la DM2 mediante estrategias nutricionales [1].

Los modelos de predicción de diabetes actuales combinan biomarcadores clásicos y factores de riesgo, incluyendo parámetros séricos, características antropométricas y factores relacionados con el estilo de vida. De hecho, en el cuestionario FINDRISC, el paciente facilita información sobre si alguna vez tuvo niveles elevados de glucosa en sangre y si sigue un tratamiento para la hipertensión con regularidad, junto con información sobre edad, género, hábitos nutricionales y antecedentes familiares. Por

otro lado, el cuestionario de la American Diabetes Association (ADA), sólo incluye información facilitada por el paciente en cuanto a edad, género, peso, antecedentes familiares y actividad física. El poder predictivo de estos modelos es moderado, no dan información sobre la dieta más adecuada para prevenir la diabetes e incluyen información facilitada por el paciente, lo que incluso, disminuye la fiabilidad para la predicción de DM2. Por lo tanto, actualmente se requieren biomarcadores predictivos fiables y altamente >>

ESTUDIOS OBSERVACIONALES PREVIOS HAN DEMOSTRADO QUE LA COMPOSICIÓN Y LA ACTIVIDAD DE LA MICROBIOTA INTESTINAL ESTÁN RELACIONADAS CON LA DIABETES TIPO 2, MIENTRAS QUE ESTUDIOS BASADOS EN TRASPLANTES FECALES HAN APORTADO PRUEBAS MÁS DEFINITIVAS SOBRE EL PAPEL CAUSAL DE LA MICROBIOTA EN LA APARICIÓN DE LA DIABETES TIPO 2

» precisos para permitir evaluar en la práctica clínica el riesgo de desarrollo de diabetes, y que faciliten información sobre el tratamiento dietético más adecuado.

Desde hace años, en nuestro grupo de investigación hemos abordado esta necesidad en el marco del estudio CORDIOPREV, un ensayo clínico randomizado y controlado, en pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria [2]. Este estudio incluyó 1002 pacientes, 540 personas con diabetes y 462 sin diabetes, de los cuales 107 desarrollaron DM2 durante el seguimiento. Debido a la limitación de espacio, nos limitaremos a la descripción del uso de la microbiota intestinal y la epigenética como herramientas para identificar la dieta más adecuada en la prevención del desarrollo de diabetes tipo 2.

LA MICROBIOTA INTESTINAL COMO FACTOR DETERMINANTE DE LA RESPUESTA METABÓLICA A LA DIETA

En los últimos años, cada vez hay más evidencias que apuntan al posible papel de la microbiota intestinal como interconector entre la dieta y enfermedades metabólicas como la DM2. Estudios observacionales previos han demostrado que la composición y la actividad de la microbiota intestinal están relacionadas con la DM2, mientras que estudios basados en trasplantes fecales han aportado pruebas más definitivas sobre el papel causal de la microbiota en la aparición de la DM2 [3].

Un campo actual emergente es la precisión y personalización dietética para prevenir o tratar los desórdenes metabó-

licos. En la última década se ha sugerido que la respuesta metabólica del huésped a una intervención nutricional o dietética depende de la composición del microbioma, de manera que probablemente sea un factor clave a tener en cuenta en la personalización médica y dietética [4]. Por lo tanto, el tratamiento dietético eficaz de la DM2 puede ser específico para cada individuo.

En este sentido, actualmente existe un amplio acuerdo sobre el hecho de que las bacterias intestinales modifican la respuesta del cuerpo humano a los componentes de la dieta influyendo en el metabolismo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los mecanismos que subyacen a este proceso son excepcionalmente complejos.

Nuestra aportación en este tema ha sido identificar un perfil de microbiota intestinal asociado al desarrollo de DM2 en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV), en el marco del estudio CORDIOPREV [5]. De hecho, hemos creado modelos predictivos en los que combinando microbiota intestinal añadida a biomarcadores clínicos se mejora la predicción de nuevos casos incidentes de DM2 en pacientes con ECV. Esto es especialmente importante ya que la presencia simultánea de ECV y DM2 aumenta considerablemente el riesgo de complicaciones cardiovasculares y de mortalidad, de manera que es especialmente importante desarrollar estrategias para la prevención del desarrollo de DM2 en pacientes con ECV.

Además, la relevancia de estos resultados reside en que los estudios previos transversales hasta ahora realizados

no pueden demostrar de forma concluyente la causalidad de la microbiota intestinal en el desarrollo de la DM2, ya que la mayoría de ellos se realizaron en pacientes con DM2 ya diagnosticados, cuya alteración en la microbiota intestinal podría ser causa o consecuencia de la propia enfermedad, o por el tratamiento farmacológico antidiabético que recibían estos pacientes. En base a esto último, los modelos generados en nuestro grupo de investigación tienen el valor añadido de haberse realizado con muestras de microbiota años antes del diagnóstico clínico de la diabetes. Además, aunque sí que se ha descrito una alteración de la microbiota intestinal en la prediabetes y en ausencia de tratamiento hipoglucemiante para la diabetes, no se había evaluado consistentemente el potencial de la microbiota intestinal como factor predictivo o como herramienta de evaluación del riesgo de DM2 en estudios prospectivos.

LA MICROBIOTA INTESTINAL COMO FACTOR DETERMINANTE PARA DETERMINAR LA DIETA MÁS ADECUADA PARA PREVENIR LA DIABETES TIPO 2

En un trabajo posterior [6], desarrollamos escalas de clasificación numéricas (en inglés "scores") que evalúan parcialmente el riesgo de desarrollar DM2 en función del consumo de una u otra dieta. Es decir, nuestros resultados han mostrado un perfil de microbiota intestinal asociado al desarrollo de DM2 si se consume una dieta baja en grasa y rica en hidratos de carbono y otro perfil distinto asociado al desarrollo de DM2 si se consume una dieta Mediterránea. Estas »



» diferencias han servido de base para evaluar el riesgo individual de DM2 asociado a diferentes dietas y, podría ayudar a prevenir la DM2 en la práctica clínica, recomendando el modelo nutricional asociado con un menor riesgo.

De hecho, dos de las bacterias inicialmente asociadas con un alto riesgo de desarrollo de DM2 en el modelo creado conjuntamente para todos los pacientes independientemente de la dieta consumida, *Prevotella* y *Paraprevotella*, mostraron que su asociación con el riesgo de DM2 depende de la dieta consumida. Nuestro estudio mostró que una mayor abundancia de *Paraprevotella* se asocia con un mayor riesgo de DM2 cuando se consume una dieta baja en grasa, mientras que una mayor abundancia de *Prevotella* se asocia con un mayor riesgo de DM2 cuando se consume una dieta Mediterránea. Por tanto, posiblemente el efecto diferencial en términos preventivos de una determinada dieta en distintos sujetos esté influenciado por los efectos metabólicos derivados de su interacción específica con un perfil inicial de microbiota intestinal. En el caso de *Prevotella*, existen evidencias que sugieren este respecto. Ante la controversia sobre el papel beneficioso o perjudicial de esta bacteria, un reciente estudio metagenómico ha mostrado que la dieta puede seleccionar distintas cepas de *Prevotella copri* con diferentes funciones. De hecho, existen cepas con mayor potencial de catabolismo de carbohidratos, sugiriéndose anteriormente su beneficio través de la producción de ácidos grasos de cadena corta, o bien cepas asociadas con la presencia del gen *leuB*, el cual interviene en la biosíntesis de aminoácidos ramificados, concordante con la demostración previa de *Prevotella copri* como principal género productor de aminoácidos ramificados que impulsa la asociación de estos con la resistencia a la insulina.

MARCADORES EPIGENÉTICOS CON POTENCIAL PARA PREDECIR EL DESARROLLO DE DIABETES TIPO 2

Por otra parte, estudios recientes han demostrado que la epigenética desempeña un papel importante en el desarrollo y la progresión de enfermedades como la obesidad, la ECV y la DM2 [7]. Los factores epigenéticos se definen como mecanismos hereditarios que establecen y mantienen patrones

» mitóticamente estables de expresión génica sin modificar la secuencia de bases del ADN. Dentro de los mecanismos epigenéticos de regulación de la expresión génica se encuentran los microARNs (miARNs), los cuales son secuencias de 22 nucleótidos que se unen especialmente a la región 5'UTR de los genes, inhibiendo su expresión. Así pues, son claves para mantener el correcto funcionamiento de la expresión génica específica de cada célula en función de su diferenciación. Dado que en el desarrollo de enfermedades se ven alterados procesos biológicos en los cuales están implicados un amplio número de genes, y que un gen puede estar regulado por diversidad de miARNs, estos últimos se consideran como diana terapéutica o de predicción del desarrollo de tales enfermedades. Además, un aspecto importante de los mecanismos epigenéticos es que son potencialmente reversibles y pueden verse influidos por factores nutricionales-ambientales e interacciones gen-ambiente.

Estudios previos han demostrado el uso de miRNAs para predecir el desarrollo de la DM2. Así, Zampetaky, *et al.* [8] en un estudio longitudinal de 10 años, incluyendo 19 sujetos incidentes de DM2 y 99 sujetos control, identificaron diferencias en los niveles circulantes de *miR-15a*, *miR-29b*, *miR-126*, *miR-223* y *miR-28-3p*, sugiriendo biomarcadores potenciales para el diagnóstico y predicción de la enfermedad. Mediante un estudio transversal en el que participaron 40 sujetos (20 diagnosticados de prediabetes y 20

diagnosticados de DM2), observaron diferencias entre grupos en los niveles de *miR-126*. Hallazgos posteriores de los mismos autores, tras un estudio de seguimiento de 2 años, sugieren el uso de *miR-126* para diferenciar entre sujetos con DM2 y normoglucémicos. En el marco del estudio CORDIOPREV, nuestro grupo de investigación desarrolló modelos predictivos basados en miARNs que permiten la identificación precoz de pacientes con ECV en riesgo de desarrollar DM2. Estos modelos supusieron una mejora respecto a los actuales métodos predictivos basados en parámetros clínicos. De hecho, el modelo basado en parámetros clínicos (glucosa en ayunas, glucosa tras 2 horas en una sobrecarga oral de glucosa y HbA1c) mostró una menor AUC (Área Bajo la Curva) que el modelo basado en 9 miRNAs (*miR-150*, *miR-103*, *miR-28-3p*, *miR-126*, *miR-9*, *miR-30a-5p*, *miR-223*, *miR-375*, *miR29a*) añadidos a la HbA1c. De hecho, este último modelo mostró además una mayor sensibilidad, especificidad y precisión [9].

miRNAs PARA SELECCIONAR EL MODELO DE DIETA PARA PREVENIR EL DESARROLLO DE DIABETES TIPO 2

El desarrollo y la aplicación de estrategias, tales como la terapia nutricional, para el manejo y la prevención del desarrollo de DM2 surgen como una necesidad urgente para combatir esta epidemia mundial. Los resultados de estudios

previos sugieren que la actividad física y la dieta pueden prevenir o retrasar la progresión de la DM2. En este sentido, estudios previos han demostrado cómo ciertos componentes de la dieta influyen en el desarrollo de enfermedades tales como cáncer, enfermedades cardiovasculares, obesidad, hígado graso no alcohólico, mediante la modulación de la expresión de miARN. Sin embargo, dadas las diferencias genéticas o epigenéticas entre individuos determinan la eficiencia de la terapia nutricional. De hecho, estudios previos se han centrado en los marcadores genéticos que facilitan el asesoramiento dietético personalizado. Es decir, la dieta puede reducir el riesgo de desarrollo de DM2, pero ninguna dieta es igual de eficaz en todos los individuos debido a la variabilidad genética. Es así como en el marco del estudio CORDIOPREV se demostró que los miARN circulantes podrían utilizarse en la práctica clínica como una nueva herramienta para seleccionar la dieta más adecuada para prevenir el desarrollo de DM2 en pacientes con ECV. Los análisis de regresión de Cox mostraron que los pacientes con niveles plasmáticos bajos de *miR-145* al inicio del estudio presentaban un mayor riesgo de desarrollar DM2 tras el consumo de una dieta baja en grasa. Además, los pacientes con bajos niveles de *miR-29a*, *miR-28-3p* y *miR-126* y altos niveles plasmáticos de *miR-150* al inicio del estudio mostraron un mayor riesgo de desarrollar DM2 tras el consumo de dieta Mediterránea [10]. **D**

REFERENCIAS

- Forouhi, N.G., et al., Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *BMJ*, 2018. 361: p. k2234.
- Delgado-Lista, J., et al., Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2022. 399(10338): p. 1876-1885.
- Groen, A.K. and M. Nieuwdorp, An evaluation of the therapeutic potential of fecal microbiota transplantation to treat infectious and metabolic diseases. *EMBO Mol Med*, 2017. 9(1): p. 1-3.
- Gentile, C.L. and T.L. Weir, The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*, 2018. 362(6416): p. 776-780.
- Vals-Delgado, C., et al., An altered microbiota pattern precedes Type 2 diabetes mellitus development: From the CORDIOPREV study. *J Adv Res*, 2022. 35: p. 99-108.
- Camargo, A., et al., A Diet-Dependent Microbiota Profile Associated with Incident Type 2 Diabetes: From the CORDIOPREV Study. *Mol Nutr Food Res*, 2020: p. e2000730.
- Zhang, W., et al., Epigenetic Modifications in Cardiovascular Aging and Diseases. *Circ Res*, 2018. 123(7): p. 773-786.
- Zampetaki, A., et al., Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res*, 2010. 107(6): p. 810-7.
- Jimenez-Lucena, R., et al., Circulating miRNAs as Predictive Biomarkers of Type 2 Diabetes Mellitus Development in Coronary Heart Disease Patients from the CORDIOPREV Study. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018. 12: p. 146-157.
- Jimenez-Lucena, R., et al., MiRNAs profile as biomarkers of nutritional therapy for the prevention of type 2 diabetes mellitus: From the CORDIOPREV study. *Clin Nutr*, 2021. 40(3): p. 1028-1038.