

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Curso Nutrigenomica y Avanzado

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Dr. Jose Serrano Casasola

Departamento de Formación Instituto Nutrigenomica

Instituto 
NutriGenómica

Nutrigenómica e insulinoresistencia

Índice

1. Introducción a los mecanismos implicados en la insulinoresistencia.
2. Polimorfismos relacionados con el síndrome metabólico.
3. Enfoque de los tratamientos nutricionales basados en polimorfismos genéticos
4. Nutriepigenética e insulinoresistencia
5. Tratamientos dietéticos y epigenética

¿Qué es el síndrome metabólico?



Instituto NutriGenómica

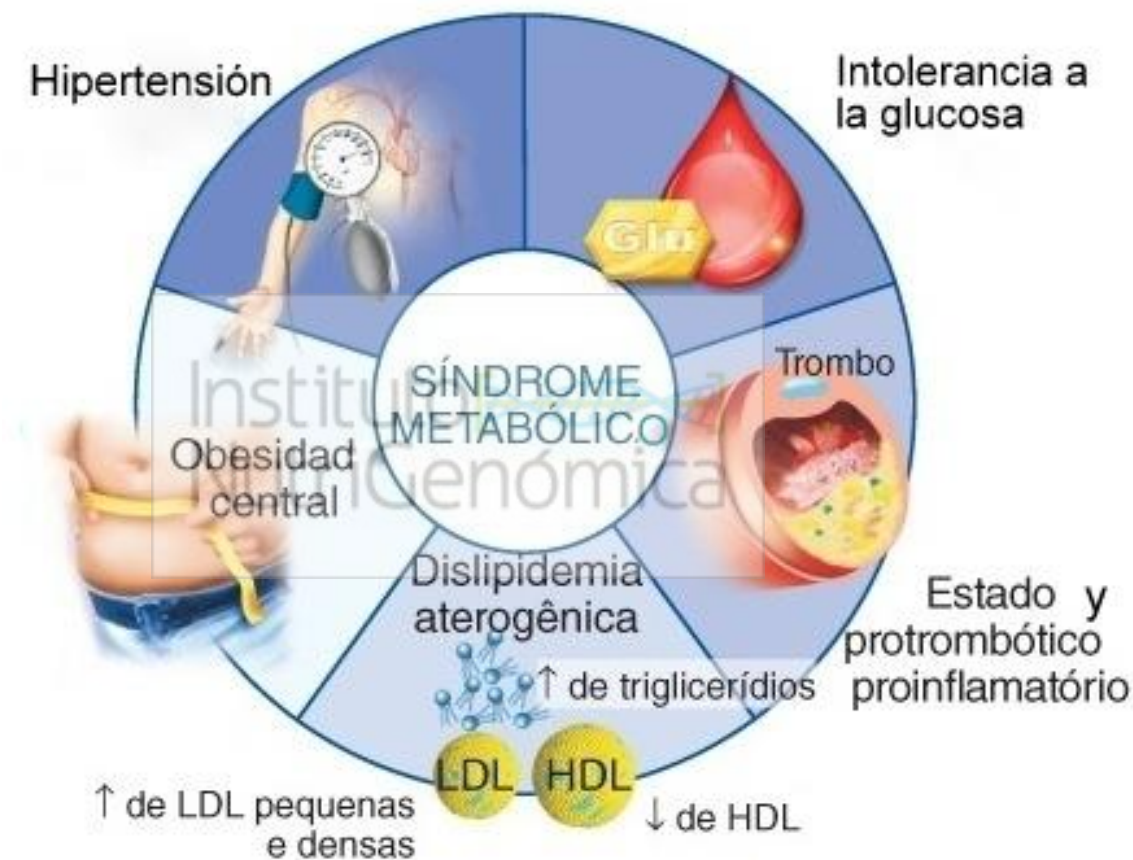


Tabla 3. Criterios diagnósticos según la OMS (1999)

Presencia de diabetes mellitus, glucemia basal alterada, intolerancia glucídica o insulinorresistencia (captación de glucosa < 25% tras *clamp* euglucémico-hiperinsulinémico). Además, 2 o más de estos factores:
 Índice masa corporal > 30 y/o índice cintura-cadera > 0,9 (varones) o > 0,85 (mujeres)
 Triglicéridos ≥ 150 mg/dl y/o cHDL < 35 mg/dl (varones) o < 39 mg/dl (mujeres)
 Presión arterial ≥ 140/90 mmHg
 Microalbuminuria ≥ 20 µg/min o albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g

cHDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Tabla 4. Criterios diagnósticos según el EGIR (1999)

Presencia de insulinorresistencia (insulinemia basal > percentil 75), en población no diabética. Además, 2 o más de estos factores:
 Perímetro de cintura ≥ 94 cm (varones) o ≥ 80 cm (mujeres)
 Triglicéridos ≥ 175 mg/dl o cHDL < 40 mg/dl o tratamiento específico
 Presión arterial ≥ 140/90 mmHg o tratamiento específico
 Glucemia basal ≥ 110 mg/dl (no diabetes)

cHDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; EGIR: Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina.

Tabla 5. Criterios diagnósticos según ATPIII (2001)

Presencia de 3 o más de estos factores:
 Perímetro de cintura > 102 cm (varones) o > 88 cm (mujeres)
 Triglicéridos ≥ 150 mg/dl
 cHDL < 40 mg/dl (varones) o < 50 mg/dl (mujeres)
 Presión arterial ≥ 130/85 mmHg
 Glucemia basal ≥ 110 mg/dl

ATPIII: Adult Treatment Panel; cHDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad.

Tabla 6. Criterios diagnósticos según la AACE

Historia clínica
 Diagnóstico de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, ovario poliquístico, hígado graso no alcohólico o acantosis *nigricans*
 Historia familiar de diabetes tipo 2, hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular
 Historia de diabetes gestacional o intolerancia glucídica
 Etnia no caucásica
 Estilo de vida sedentario
 Edad > 40 años
 Parámetros alterados:
 Índice de masa corporal ≥ 25 y/o cintura > 102 cm (varones) u 88 cm (mujeres)
 Triglicéridos > 150 mg/dl
 cHDL < 40 mg/dl (varones) o 50 mg/dl (mujeres)
 Presión arterial > 130/85 mmHg
 Glucemia basal: 110-125 mg/dl o glucemia a las 2 h tras sobrecarga oral de glucosa: 140-200 mg/dl (se excluye diabetes)

AACE: Sociedad Americana de Endocrinología Clínica; cHDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad.

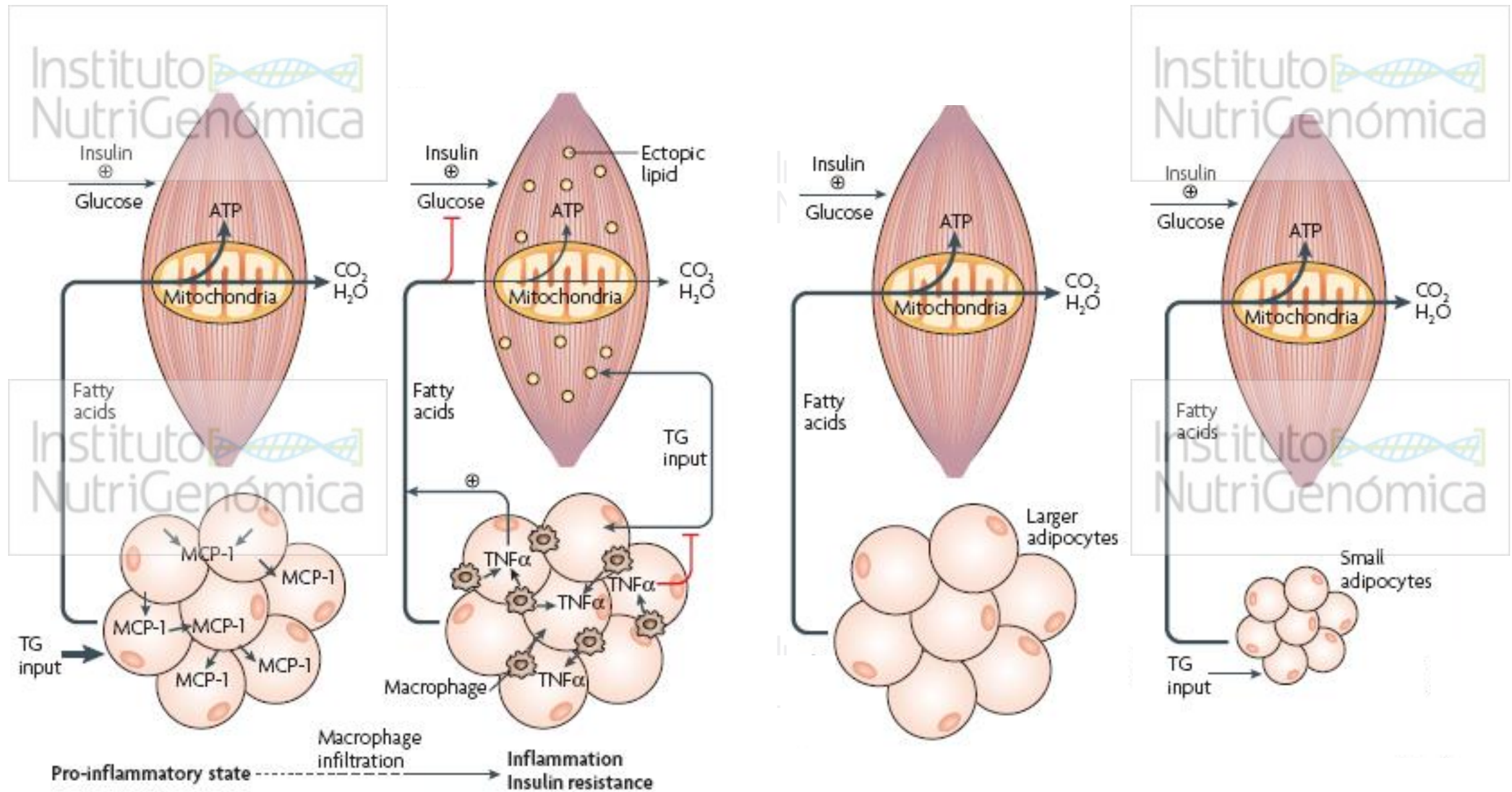
Tabla 7. Criterios diagnósticos según IDF

Obesidad central (definida por perímetro de cintura ≥ 94 cm para varones europeos y ≥ 80 cm para mujeres europeas)*. Además, 2 o más de los siguientes factores:
 Triglicéridos ≥ 150 mg/dl o tratamiento específico de esta alteración lipídica
 cHDL < 40 mg/dl (varones) o < 50 mg/dl (mujeres) o tratamiento específico para esta alteración lipídica
 Presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 85 mmHg o tratamiento de hipertensión diagnosticada previamente
 Glucemia basal ≥ 100 mg/dl o diabetes tipo 2 diagnosticada previamente

cHDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; IDF: Federación Internacional de Diabetes.

*Los valores de corte para la medida de la cintura varían según el grupo étnico considerado.

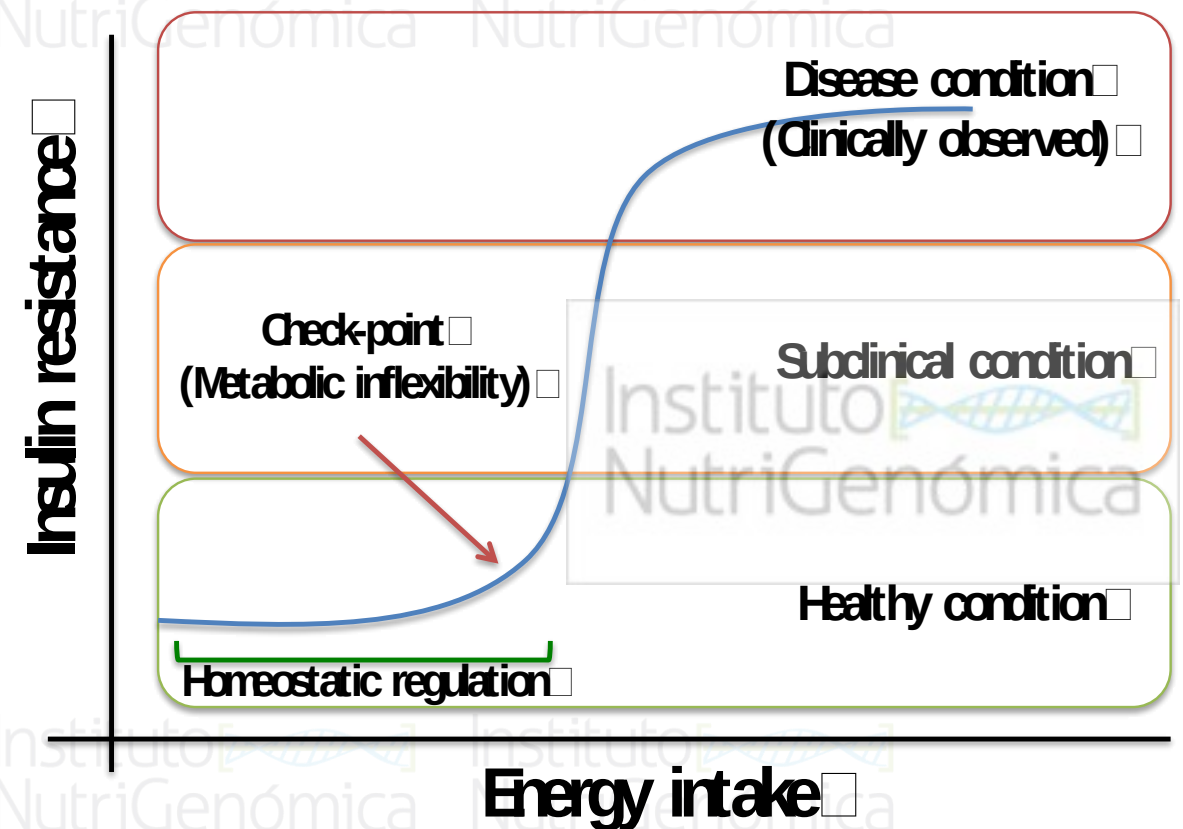
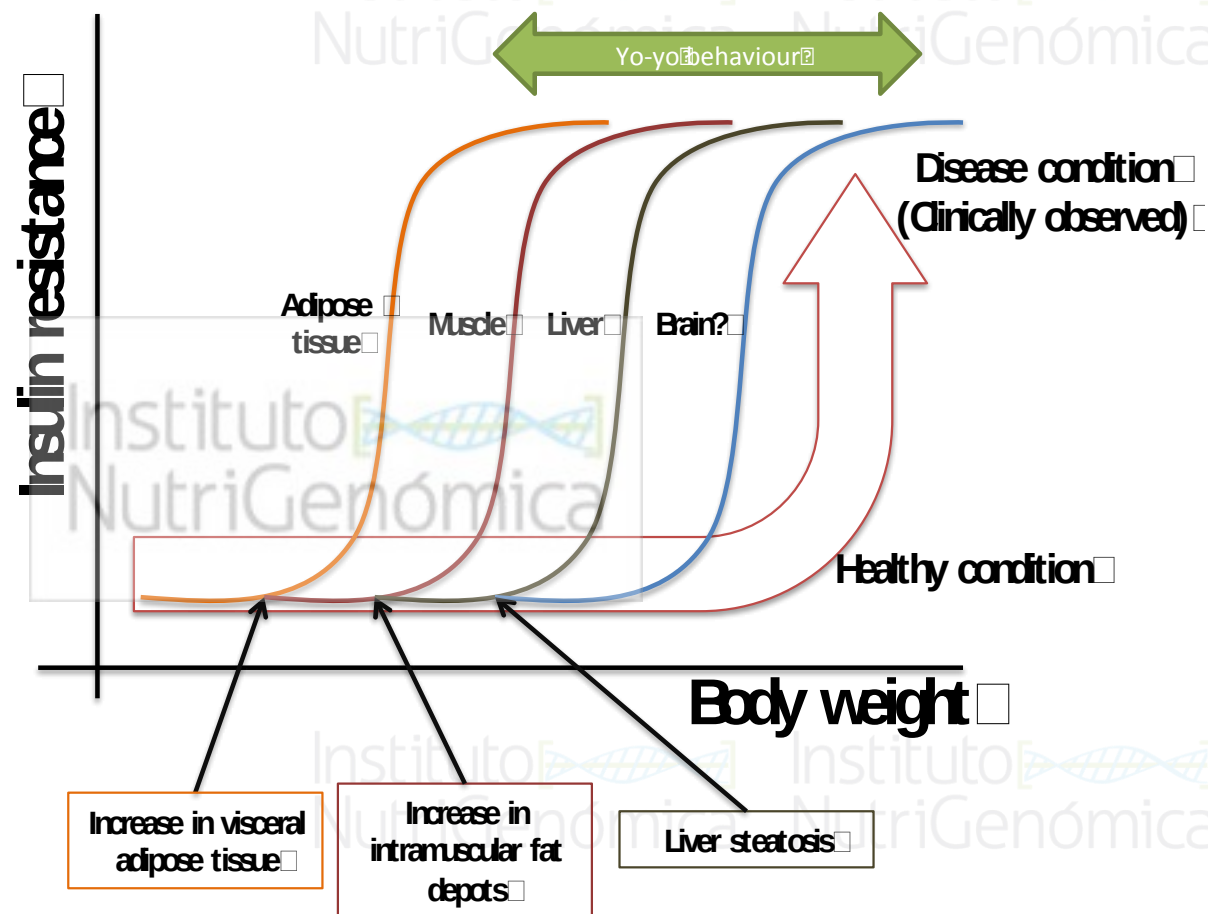
¿Qué es el síndrome metabólico?



Effect of Dietary Bioactive Compounds on Mitochondrial and Metabolic Flexibility

(Serrano et al, 2016)

Diseases 4,14



Nutrigenómica e insulinoresistencia

Índice

1. Introducción a los mecanismos implicados en la insulinoresistencia.

2. Polimorfismos relacionados con el síndrome metabólico.

3. Enfoque de los tratamientos nutricionales basados en polimorfismos genéticos

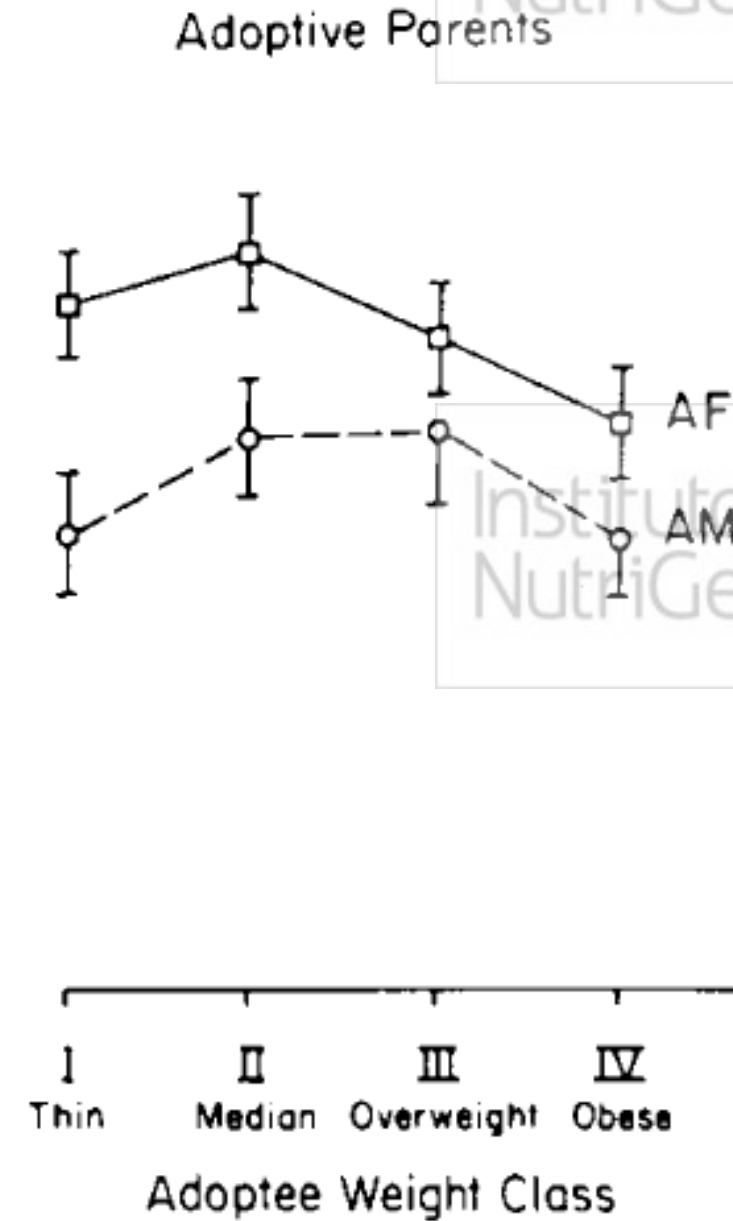
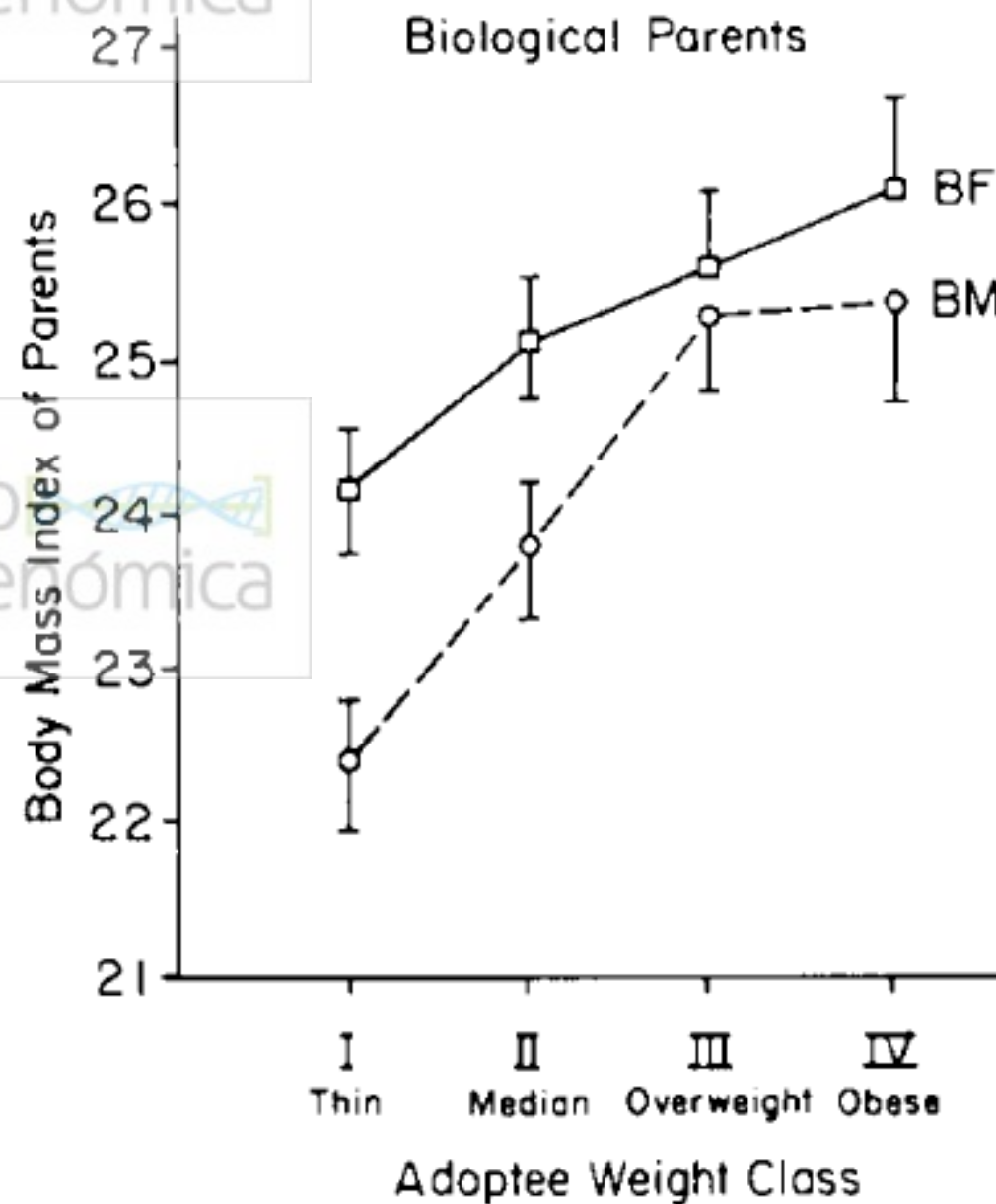
4. Nutriepigenética e insulinoresistencia

5. Tratamientos dietéticos y epigenética

An adoption study of human obesity

(Stunkard et al, 1986)

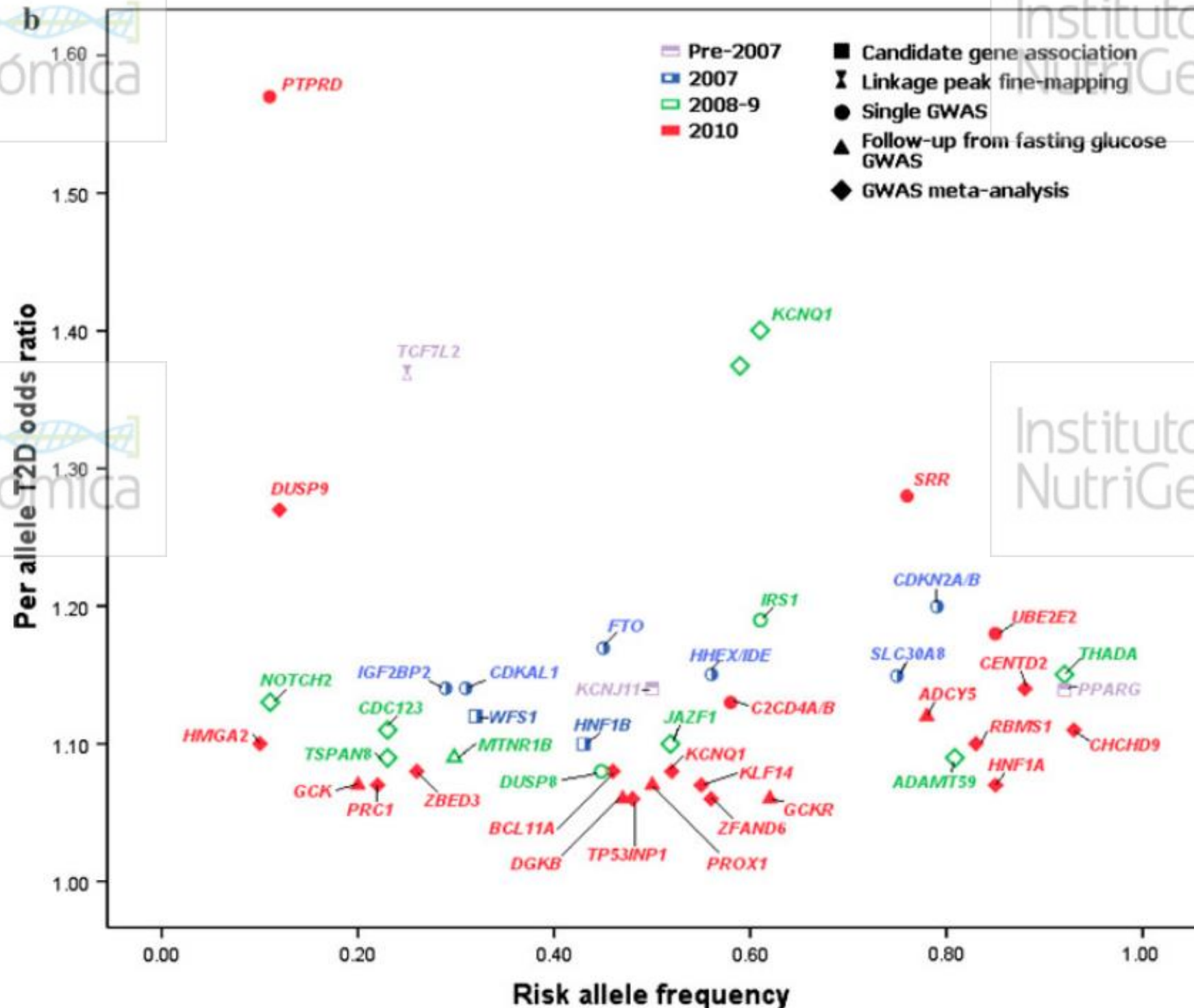
N Engl J Med 314:193-198



Type 2 diabetes and obesity: genomics and the clinic

(Travers & McCarthy, 2011)

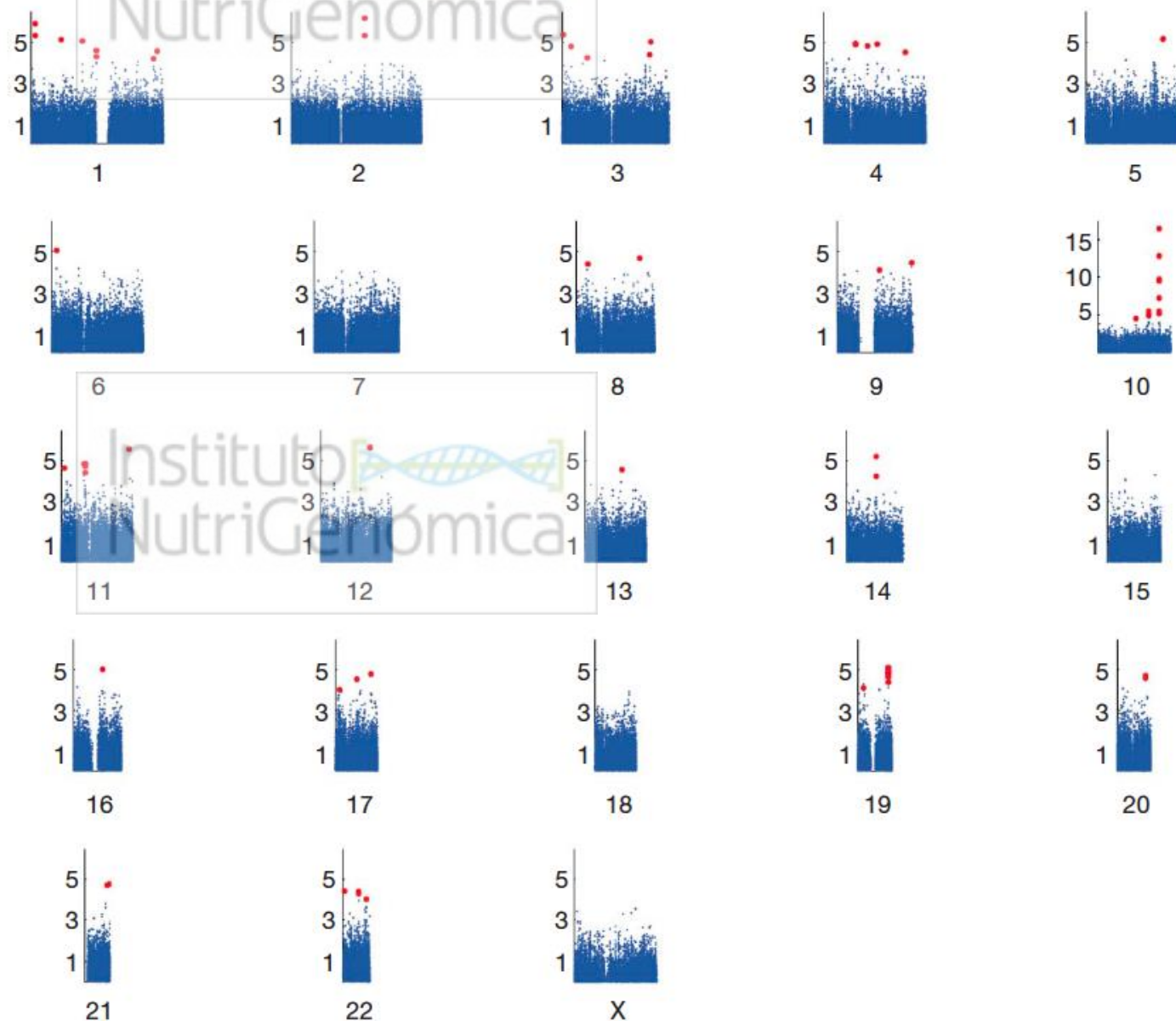
Hum Genet 130:41-58



A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes

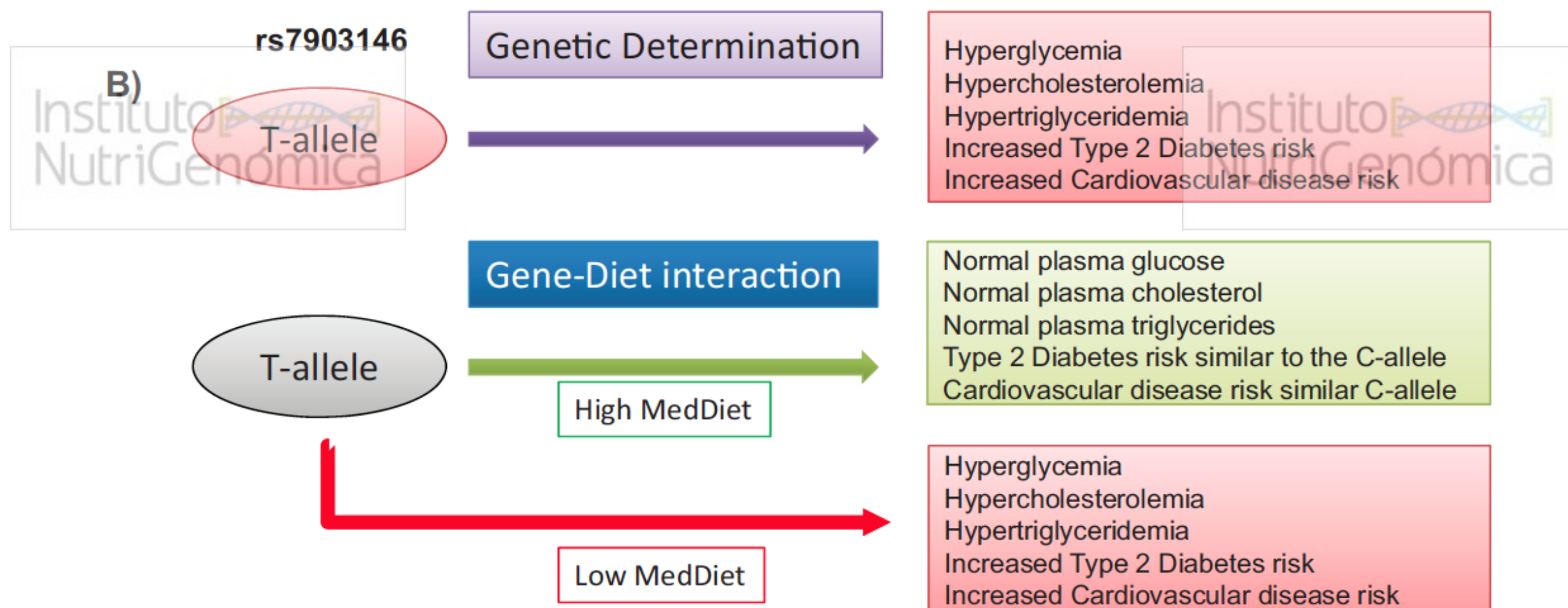
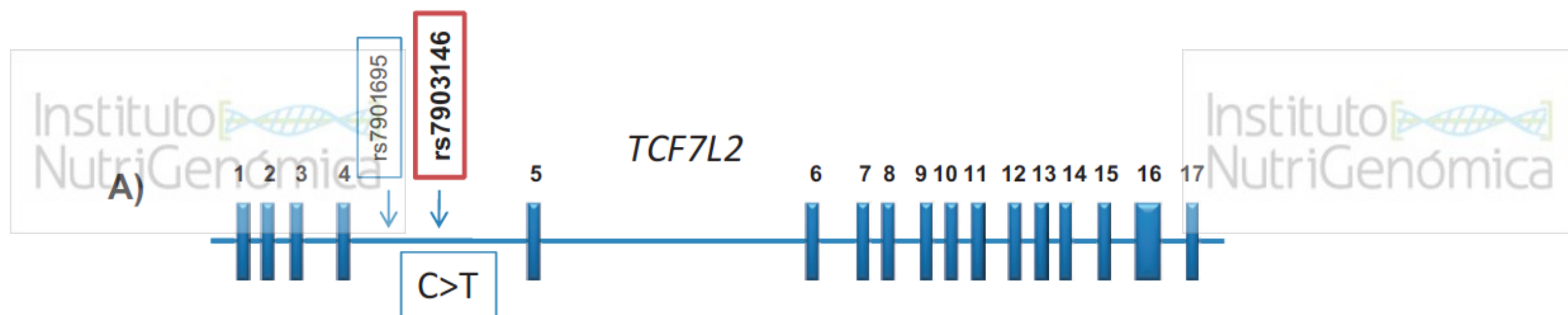
(Sladek et al, 2007)

Nature 445:881-885



Gen	SNP	Alelo riesgo	Odds ratio
TCF7L2	rs7903146	T	2,77
SLC30A8	rs13266634	C	1,53
HHEX	rs1111875	G	1,44
HHEX	rs7923837	G	1,45
LOC387761	rs7480010	G	1,40
EXT2	rs3740878	A	1,46
EXT2	rs11037909	T	1,47
EXT2	rs1113132	C	1,36

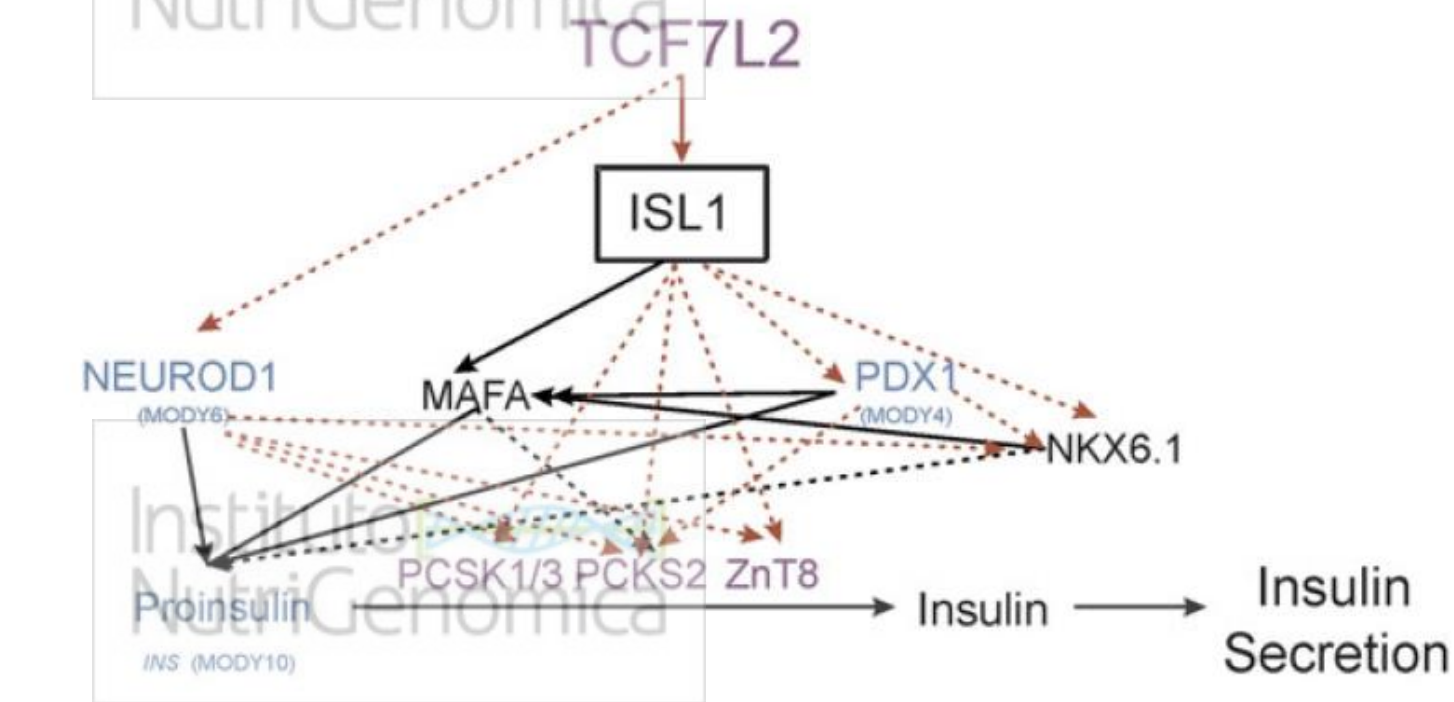
TCF7L2 Transcription factor 7 like 2



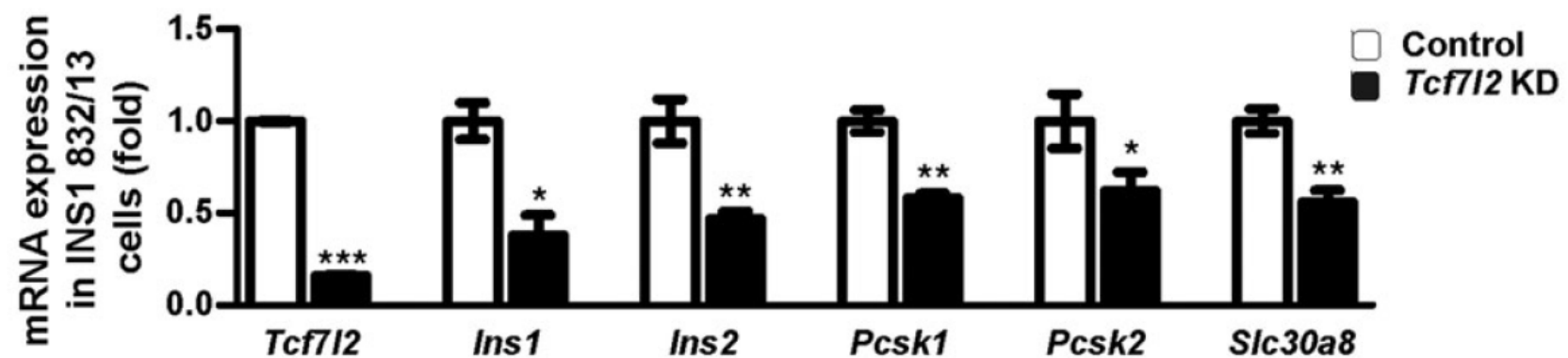
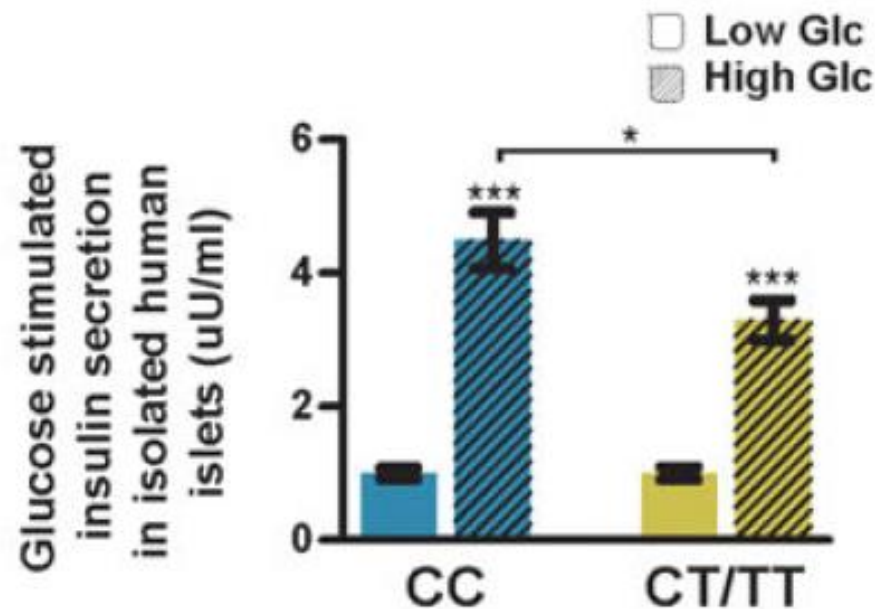
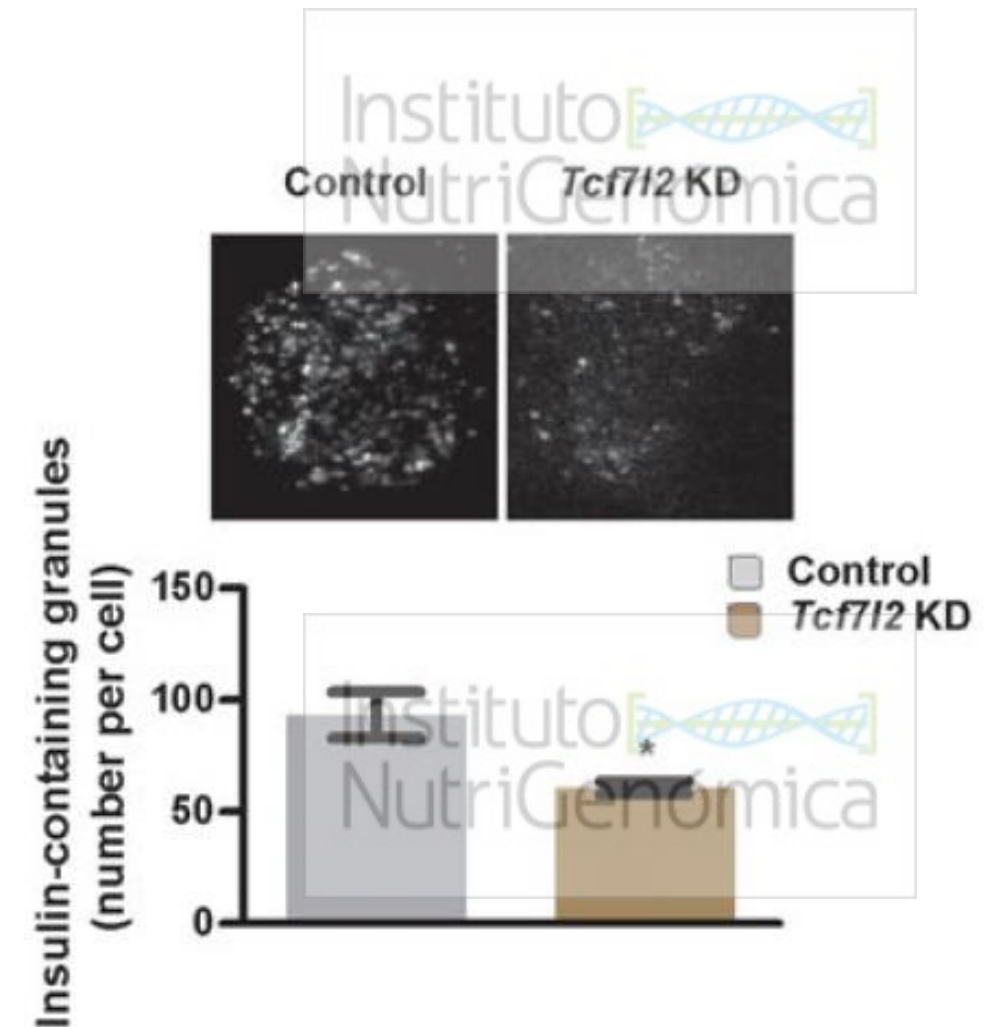
TCF7L2 is a master regulator of insulin production and processing

(Zhou et al, 2014)

Hum Mol Gen 23:6419-6431



Jto
Gen



TCF7L2 Polymorphisms and Progression to Diabetes in the Diabetes Prevention Program

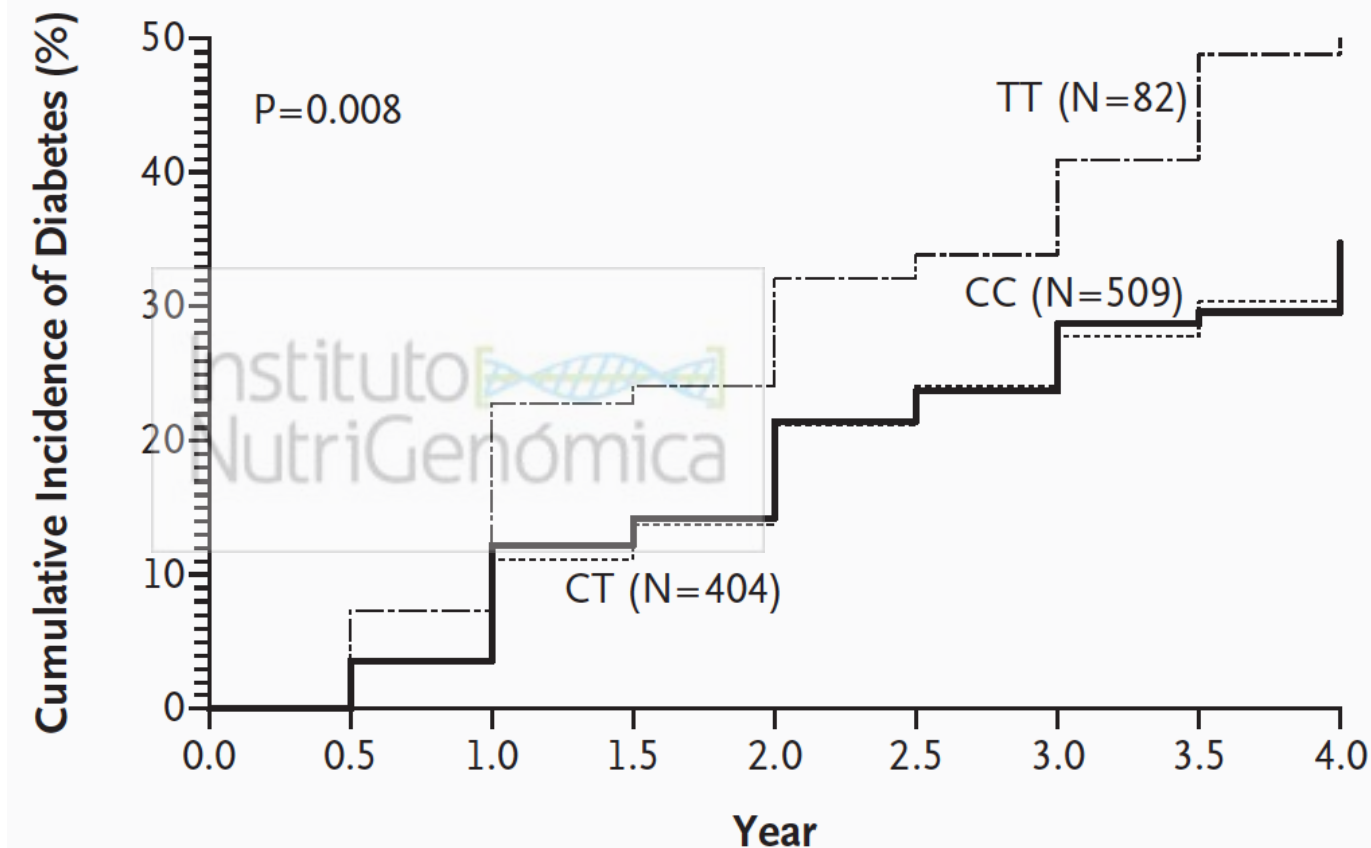
(Florez et al, 2006)

NEJM 355:241-250

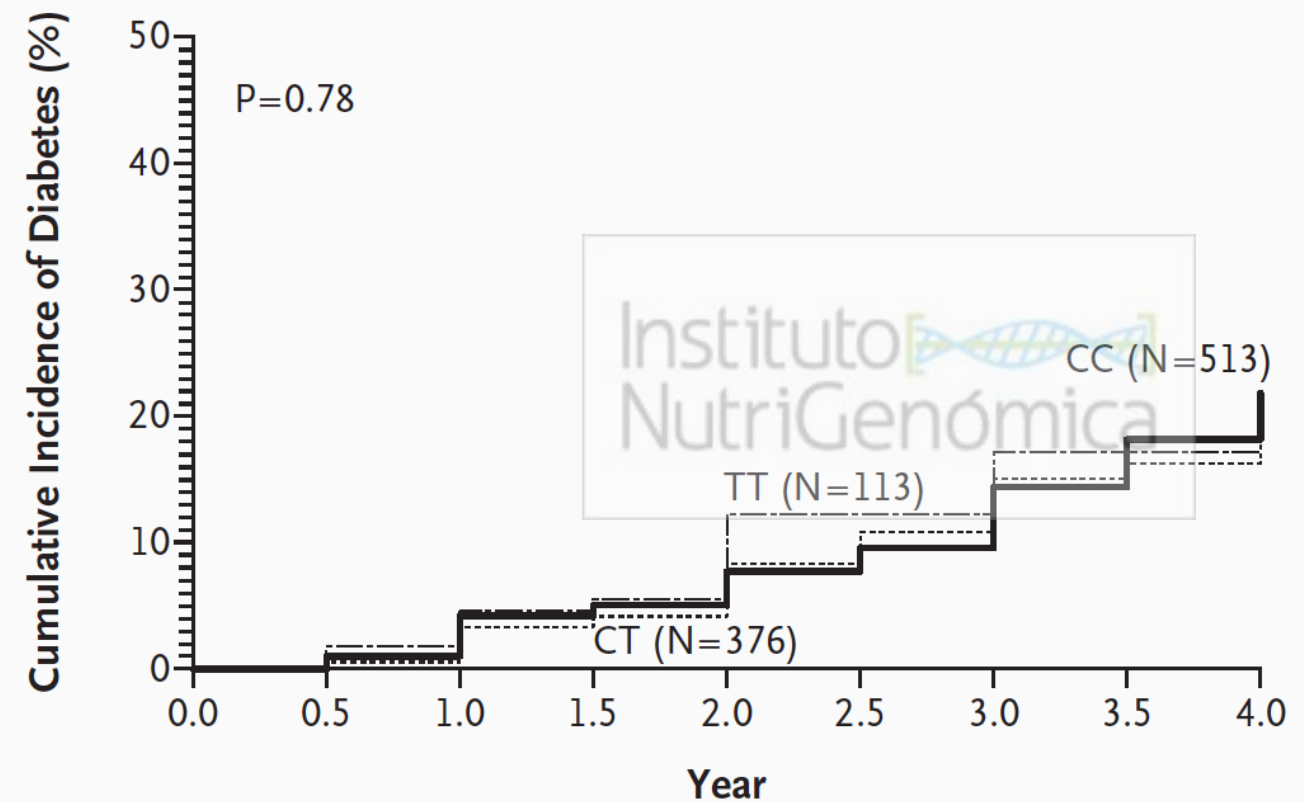
Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica

A Placebo



C Lifestyle Intervention

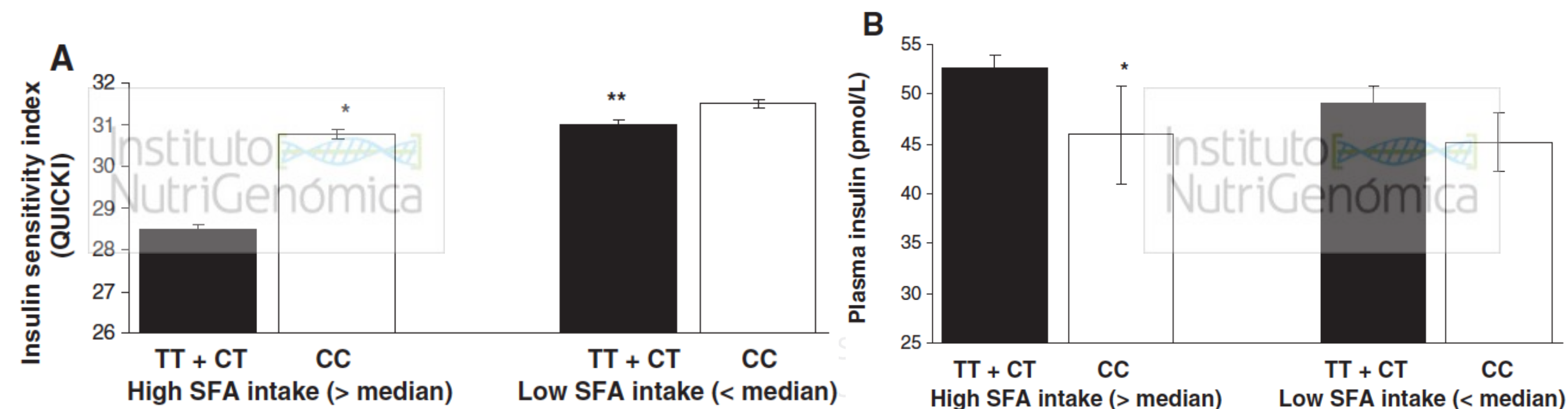


Dietary saturated fat, gender and genetic variation at the TCF7L2 locus predict the development of metabolic syndrome

(Phillips et al, 2012)

J Nutr Biochem 23:239-244

Instituto
NutriGenómica

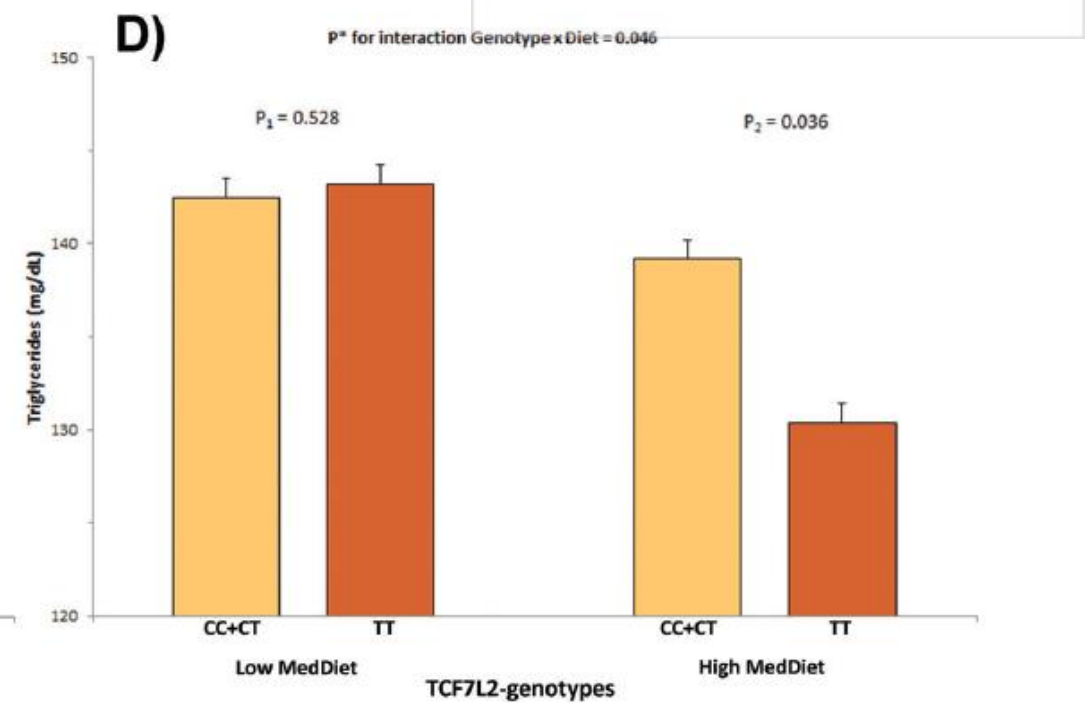
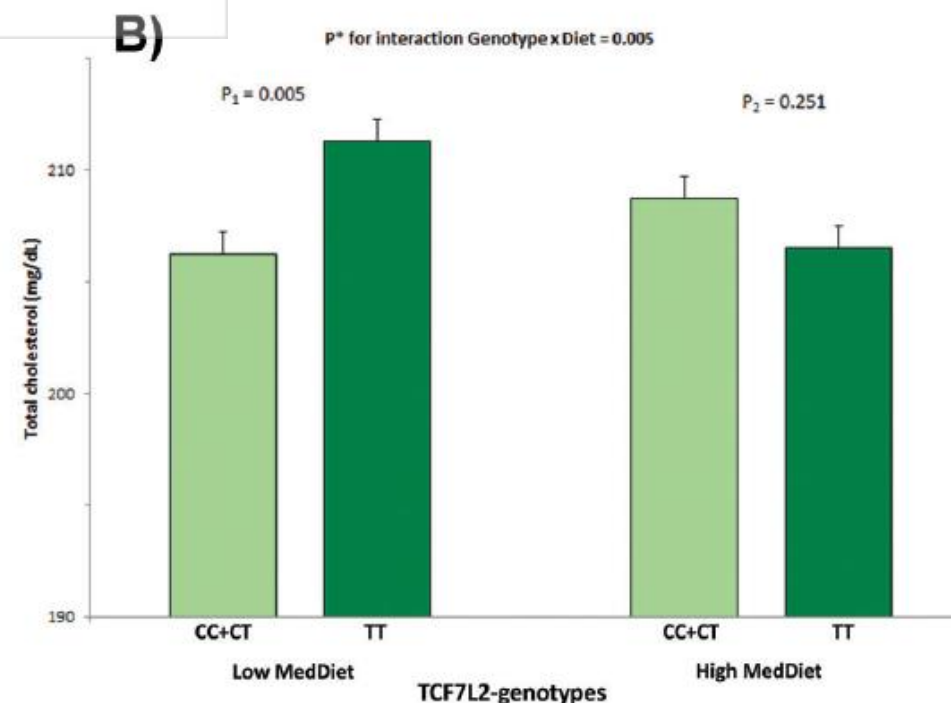
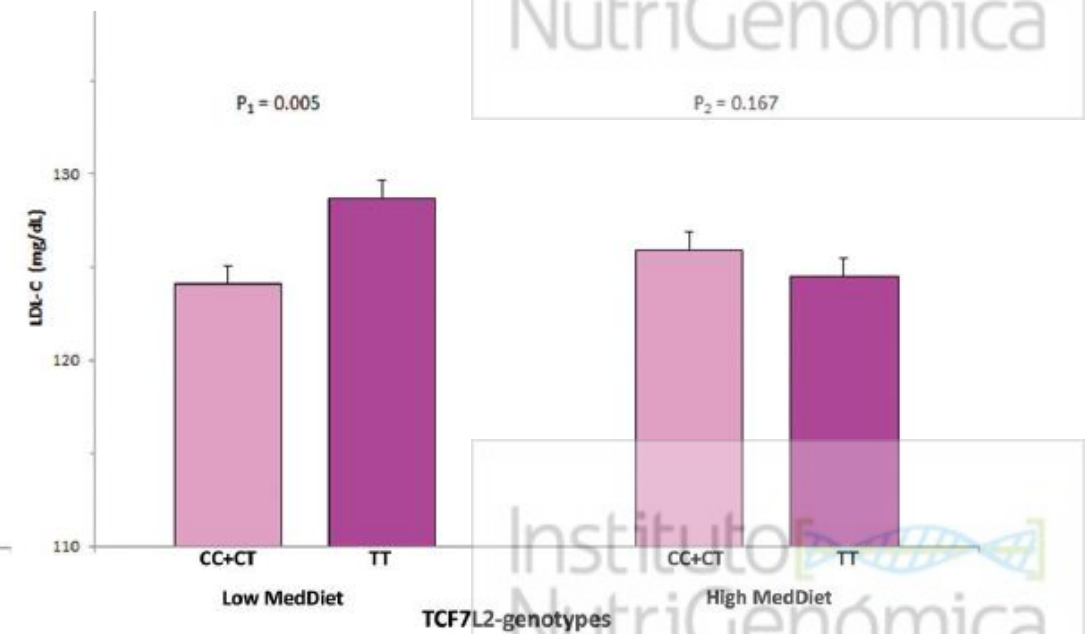
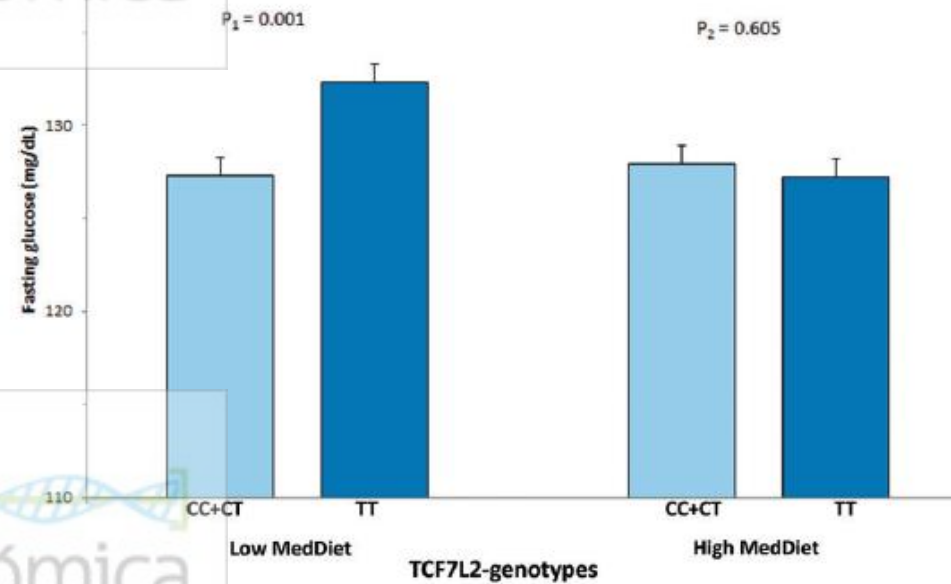


TCF7L2 rs7903146

Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: a randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population

(Corella et al, 2013)

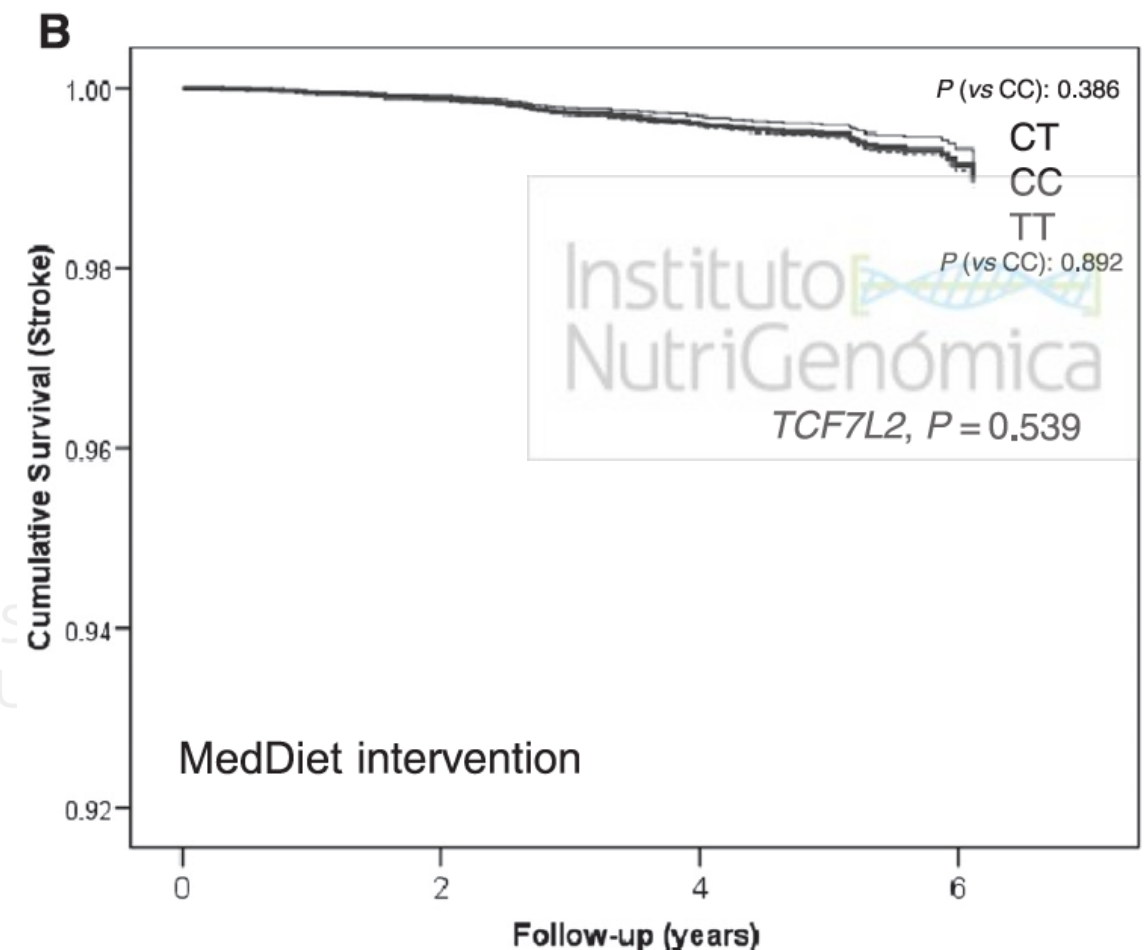
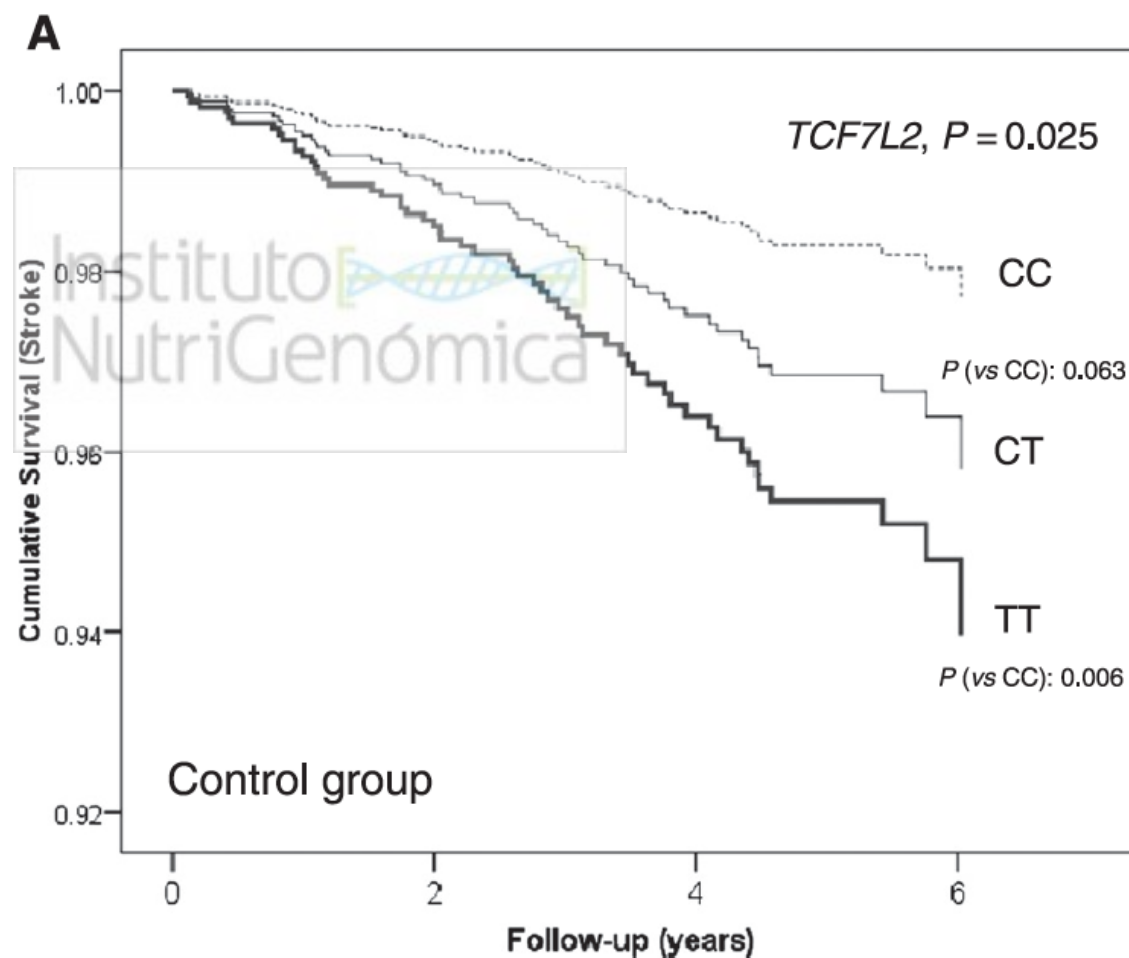
Diabetes Care 36:3803-3811



Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: a randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population

(Corella et al, 2013)

Diabetes Care 36:3803-3811



Nutrigenómica e insulinoresistencia

Índice

1. Introducción a los mecanismos implicados en la insulinoresistencia.
2. Polimorfismos relacionados con el síndrome metabólico.
3. Enfoque de los tratamientos nutricionales basados en polimorfismos genéticos
4. Nutriepigenética e insulinoresistencia
5. Tratamientos dietéticos y epigenética

Objetivos de tratamiento generales

Objetivos nutricionales

Antropométricos

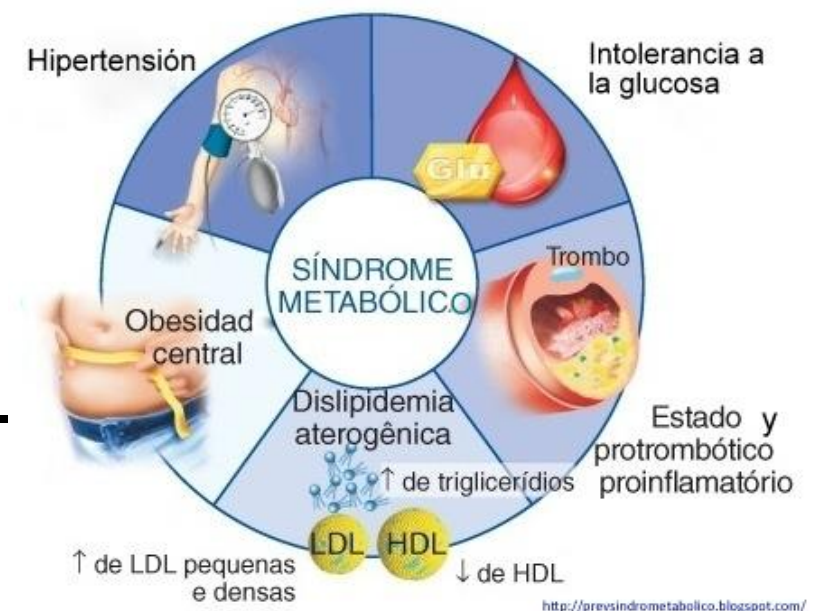
1. Reducción de peso corporal gradual y prolongado. Un objetivo factible para la disminución del peso corporal podría incluir la disminución de 100 kcal/día del aporte calórico total.
2. Mejorar la relación cintura/cadera.
3. Disminuir el porcentaje de grasa corporal (efectos de atrofia adipocitaria)

Bioquímica sanguínea

4. Mejorar los niveles de colesterol total, relación colesterol HDL/LDL, Triglicéridos/HDL y colesterol total/HDL y disminuir los niveles de triglicéridos.
5. Disminuir los niveles de glucosa e insulina pre-prandial a niveles normales (mejorar sensibilidad a la insulina).
6. Disminuir marcadores de inflamación.
7. Reducir hipertensión arterial.

Estilos de vida

8. Fomentar el incremento en la actividad física

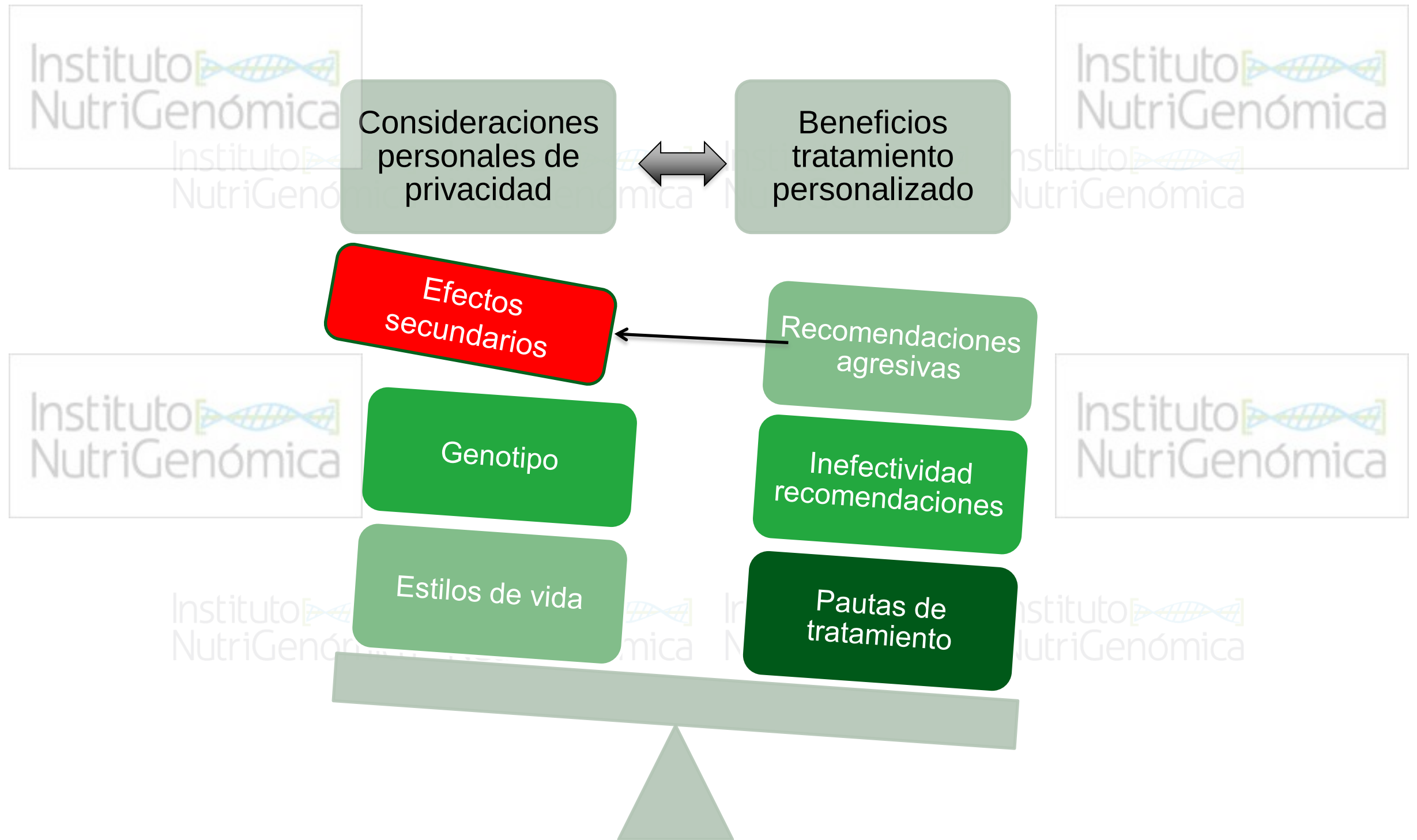


Objetivos de tratamientos nutricionales

	Carbohidratos % energía diaria	Grasa % energía diaria	Proteínas % energía diaria	Grasas saturadas % energía diaria	Grasas monoinsaturadas % energía diaria	Grasas poliinsaturadas % energía diaria	Colesterol mg/día	Fibra g/día	Sodio mg/día
United States Department of Agriculture	55-65	20-30	15	<10			<300	20-30	<2300
American Heart Association	50-60	25-35	15	<7			<300	25	<2400
National Cholesterol Education Program Paso I	50-60	25-35	15	<10	20	10	<300	20-30	<2400
Dietary Approaches to Stop Hypertension	50-60	25-35	15	<7				20-30	<1500
Therapeutic Life Style Changes	50-60	25-35	15	<7			<200	20-30	<2400
American Diabetes Association	55-65	20-30	15	<10			<300		
American Dietetic Association	55-65	20-30	15	<10			<300		
Dieta Mediterránea	55	30	15	<10	15	5	200	20	

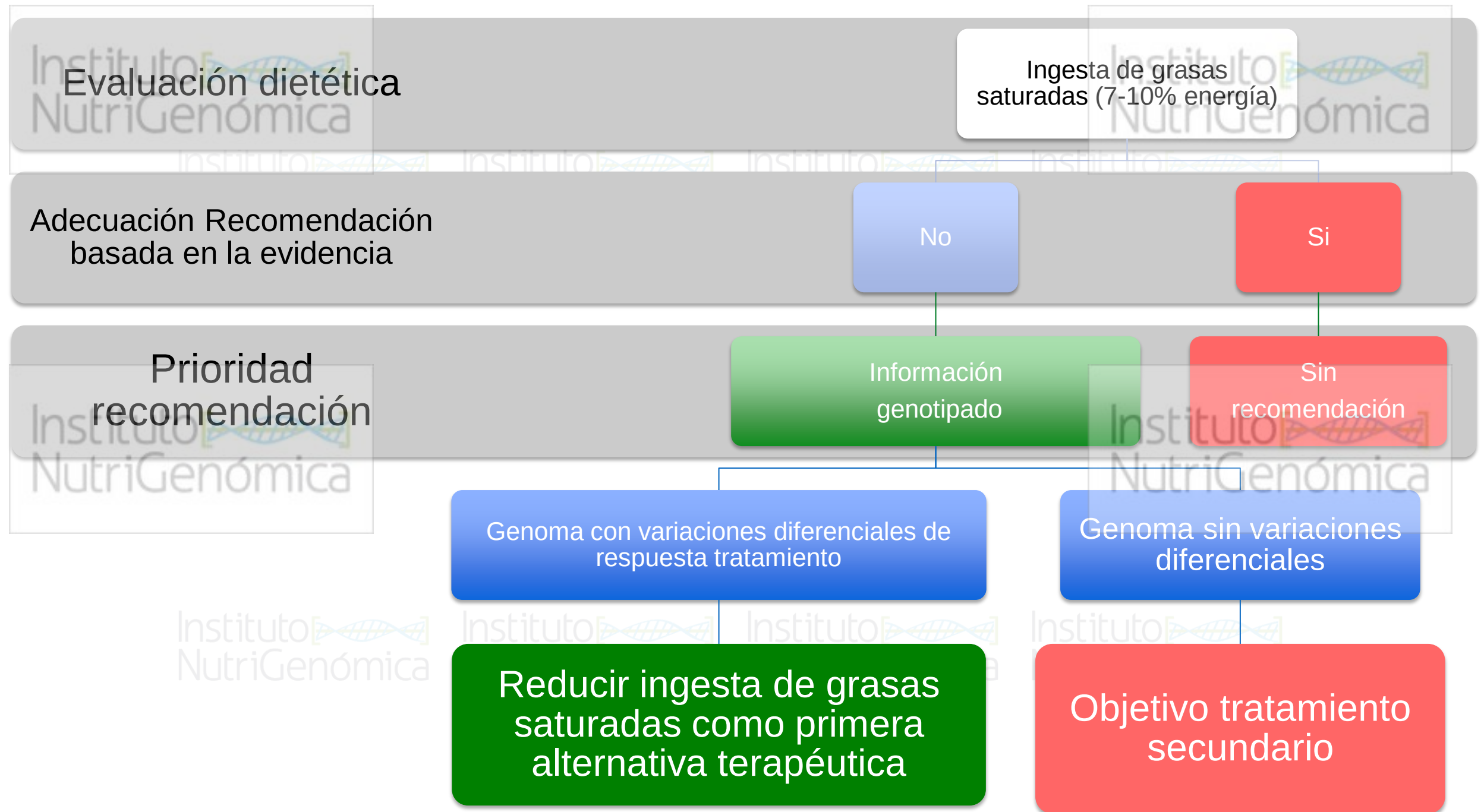
- Disminuir el consumo de grasa
- Grasas saturadas menor al 7% de la energía
- Aumentar el consumo de grasas monoinsaturadas
- Consumo de azúcares simples

Consideraciones iniciales....





Sugerencia de protocolo de tratamiento personalizados



Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet

(Arkadianos et al, 2007)

Nutrition Journal 6:29

Gene	Gene symbol	Polymorphism
Angiotensin I converting enzyme	ACE	INS/DEL
Apolipoprotein C-III	APOC3	3175C>G
Cystathionine-beta-synthase	CBS	699C>T
Cholesteryl ester transfer protein	CETP	279G>A
Collagen, type I, alpha I	COL1A1	G SpI T
Glutathione S-transferase M1	GSTM1	Deletion (*)
Glutathione S-transferase pi	GSTP1	313A>G
Glutathione S-transferase theta 1	GSTT1	341C>T
Interleukin 6	IL6	Deletion (*)
Lipoprotein lipase	LPL	-174G>C
5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase	MTRR	-634G>C
5,10-methylenetetrahydrofolate reductase	MTHFR	1595C>G
5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase	MTR	66A>G
Nitric oxide synthase 3 (endothelial cell)	NOS3	677 C>T
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	PPARG	2756A>G
Superoxide dismutase 2, mitochondrial	SOD2	894G>T
Superoxide dismutase 3, extracellular	SOD3	Pro12Ala
Tumor necrosis factor	TNFα	-28C>T
Vitamin D receptor	VDR	760C>G
		-308G>A
		C TaqI T
		T BsmI C
		T FokI C

Variaciones en MTHFR, MTRR, MTR, CBS

Suplementar 800 µg de ácido fólico, 15 mg vitamina B6, 20 µg de vitamina B12

Variaciones en GSTM1, GSSTI, GSTP1

Porciones regulares de crucíferas (5 veces por semana) y ajo (diario).

Variaciones en SOD2, SOD3, NOS3

Suplementar vitamina A (5000 IU), vitamina C (250 mg), vitamina E (200 IU)

Variaciones en VDR, COL1A1

Disminuir consumo de café a menos de 2 tazas por día, aumentar consumo de lácteos o suplementar con 800 IU vitamina D y 1300 mg calcio

Variaciones en TNF α , IL6, NOS3

Suplementar omega-3 700-1400 mg

Variaciones en CETP, LPL, APOC3

Disminuir consumo de grasa saturada y restringir consumo de lácteos.

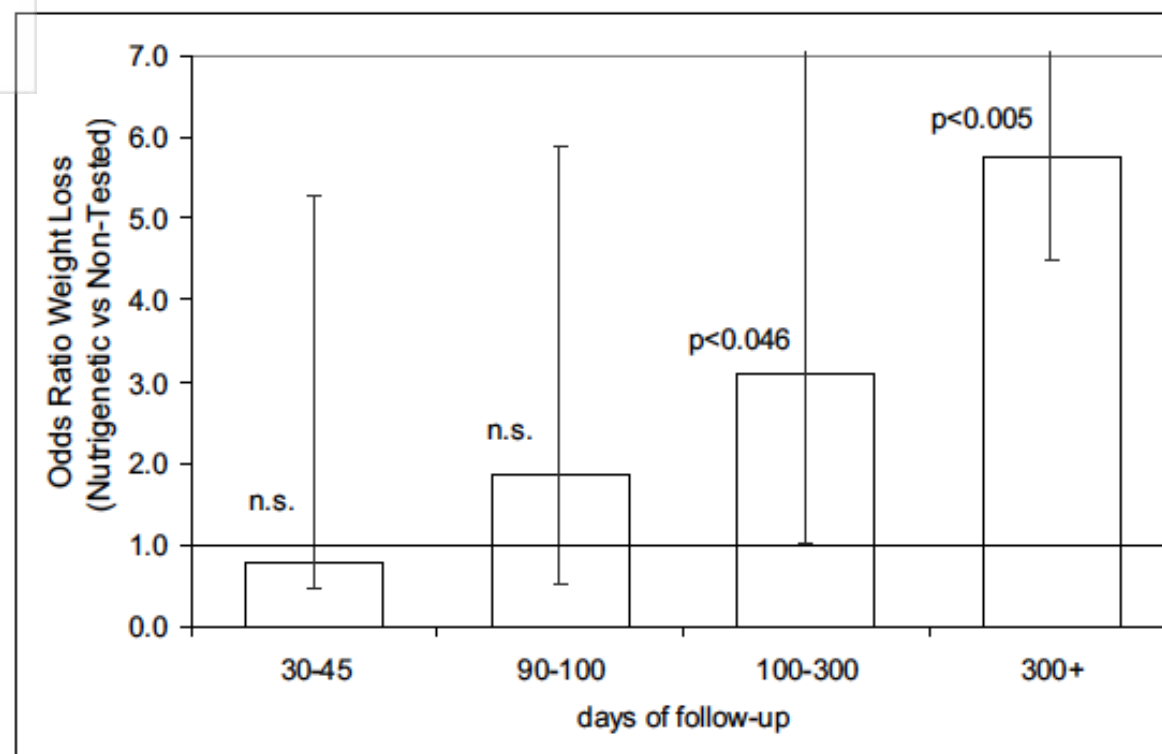
Variaciones en ACE, PPARG

Dieta baja índice glicémico + ejercicio

Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet

Table 5: Weight and BMI loss (or gain if negative) in the two groups.

Time point	Non tested group					Nutrigenetic group					P < *
	n	weight as % of baseline	Δ kg	Δ BMI (kg/m ²)	% lost weight	n	weight as % of baseline	Δ kg	Δ BMI (kg/m ²)	% lost weight	
baseline	43	100.0%				50	100.0%				
30-45	35	95.4%	4.77	1.59	94.3%	40	96.3%	3.70	2.10	92.5%	0.50
90-100	23	92.2%	8.42	2.78	86.9%	26	93.4%	6.42	3.51	96.1%	0.64
100-300	36	93.4%	6.94	2.35	88.9%	44	92.9%	6.88	3.19	96.4%	0.29
> 300	22	103.2%	-2.74	-0.86	31.8%	26	95.6%	3.61	2.54	73.1%	0.023





Incrementar ingesta de fibra

rs780094 GCKR

Instituto NutriGenómica

rs7903146 TCF7L2

rs9939609 FTO

Reducir ingesta de grasa saturada (<10% energía)



Instituto NutriGenómica

Instituto NutriGenómica



Disminuir ingesta de grasa total (<35% energía)

rs4766587 ACC2

rs670 APOA1

rs512535 APOB

rs9997745 ACSL1

rs3790433 LEPR

Instituto NutriGenómica

rs1143643 IL-1b

rs11569562 C3

Aumentar ingesta de ácidos grasos omega-3 (500-1000 mg/día)



Instituto NutriGenómica

Aumentar la ingesta de ácidos grasos mono-insaturados (10-15% energía)



rs266729 AIPOQ

rs10920533 ADIPOQR

Nutrigenómica e insulinoresistencia

Índice

1. Introducción a los mecanismos implicados en la insulinoresistencia.

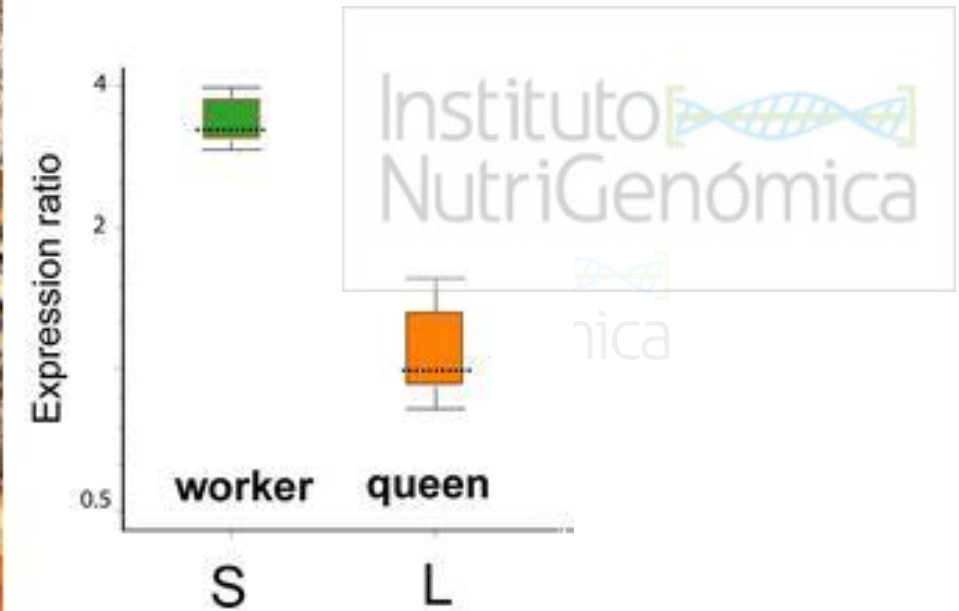
2. Polimorfismos relacionados con el síndrome metabólico.

3. Enfoque de los tratamientos nutricionales basados en polimorfismos genéticos

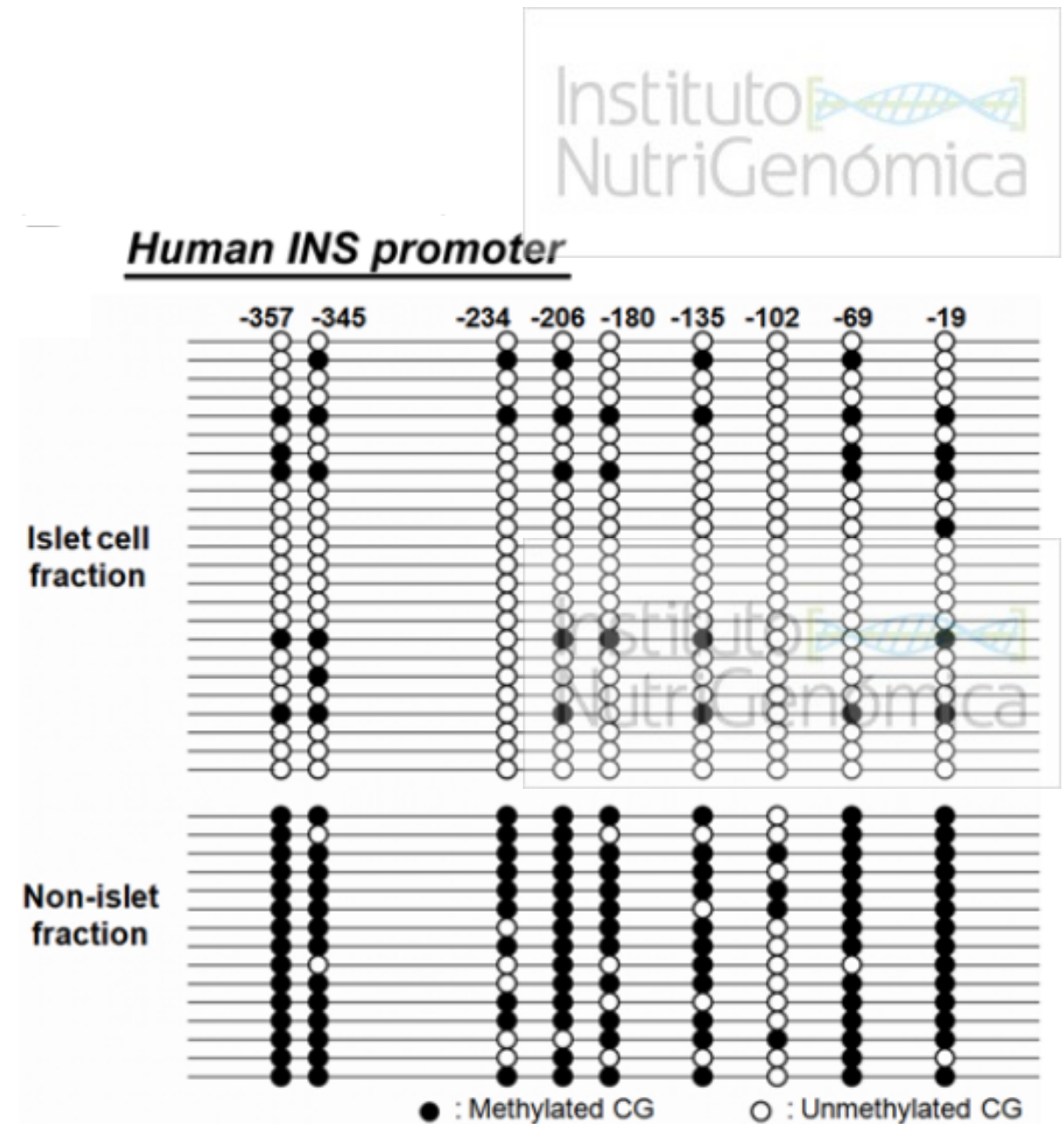
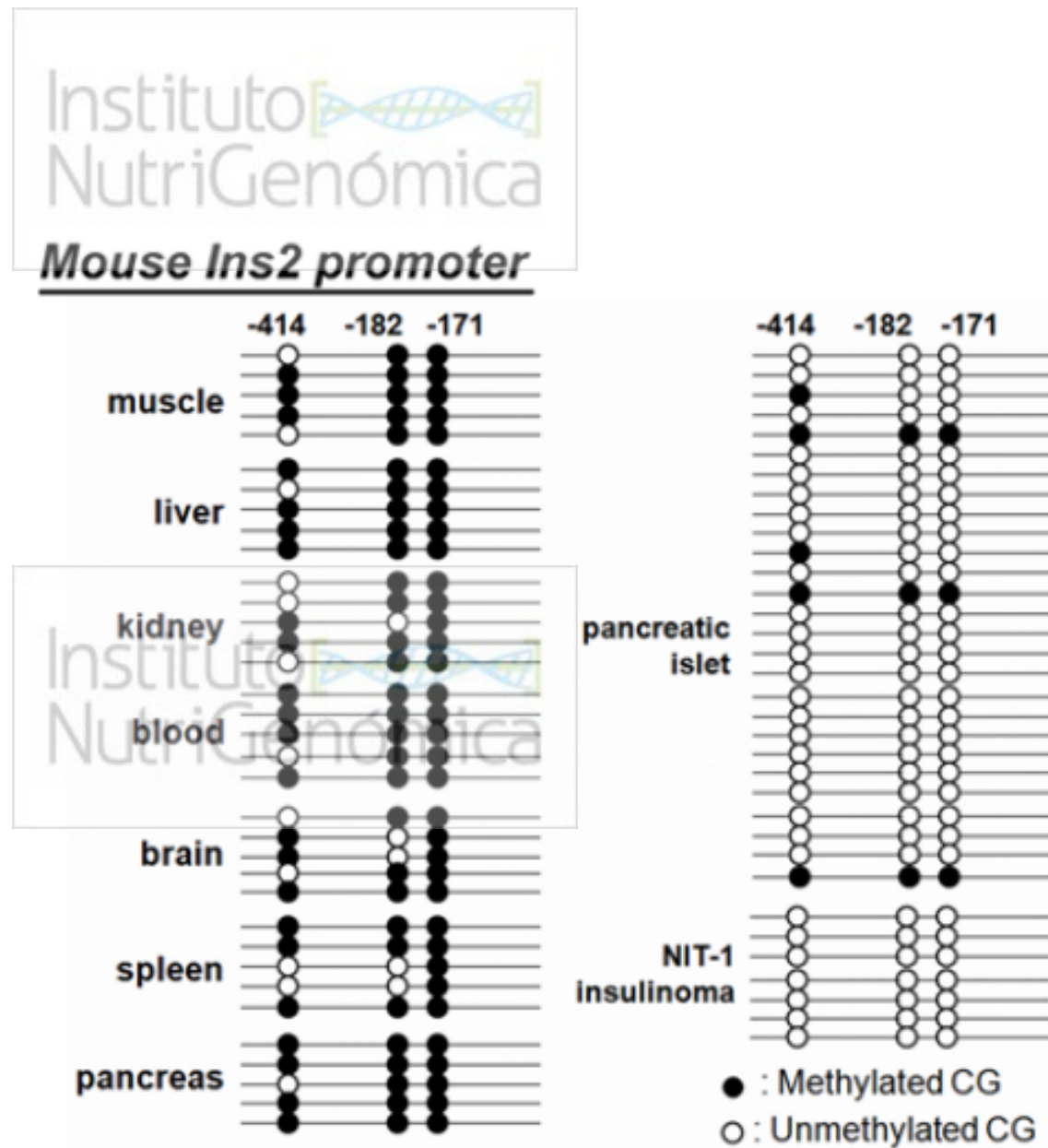
4. Nutriepigenética e insulinoresistencia

5. Tratamientos dietéticos y epigenética

Ejemplos clásicos de epigenética



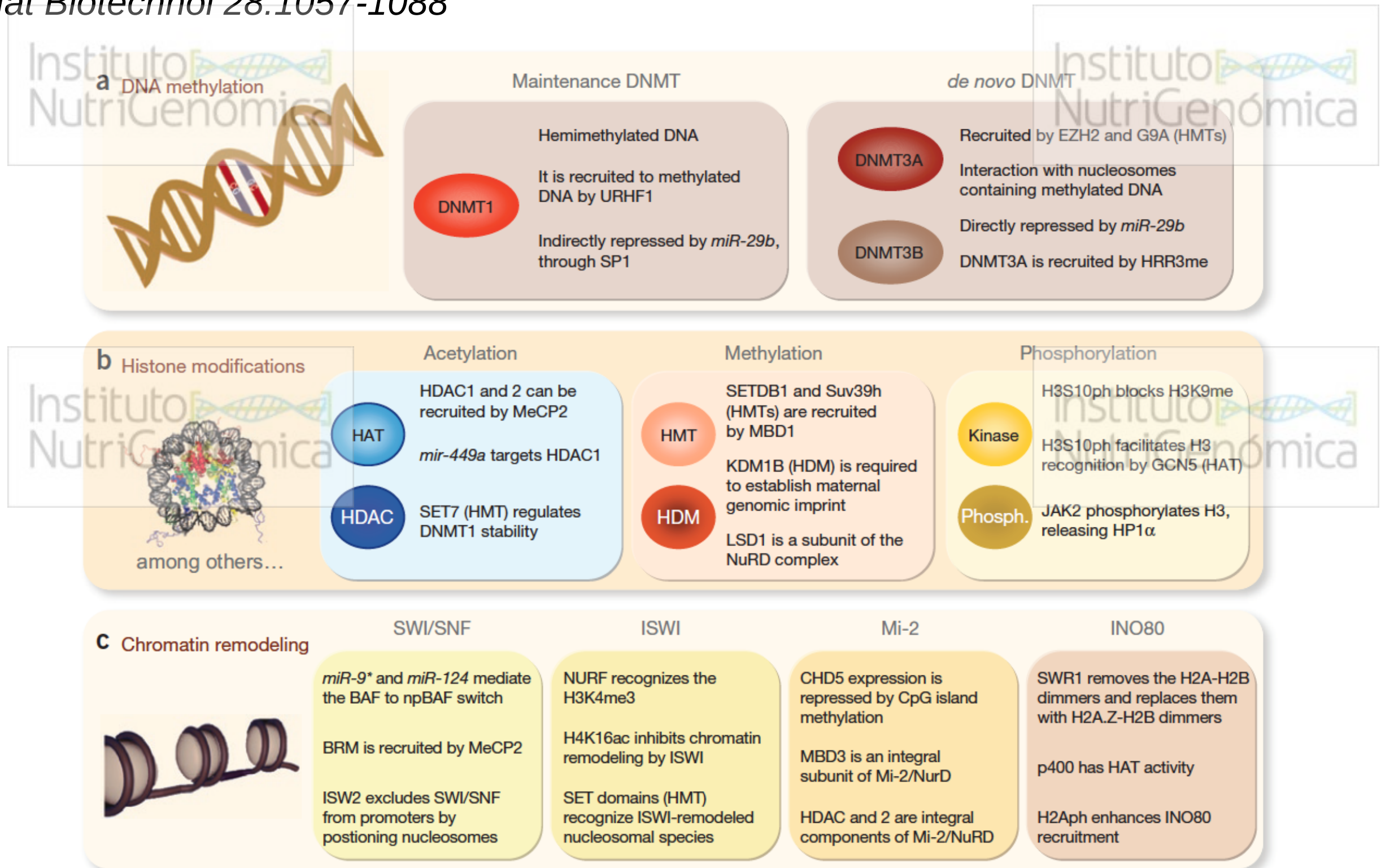
Ejemplos clásicos de epigenética



Epigenetic modifications and human disease

(Portela & Esteller, 2010)

Nat Biotechnol 28:1057-1088



Teoría del gen ahorrador

Arya M. Sharma

The *thrifty-genotype* hypothesis and its implications for the study of complex genetic disorders in man

J Mol Med (1998) 76:568–571

Instituto
NutriGenómica

Madre
desnutrida

Hijo
desnutrido

Adulto obeso

Círculo vicioso de la
desnutrición

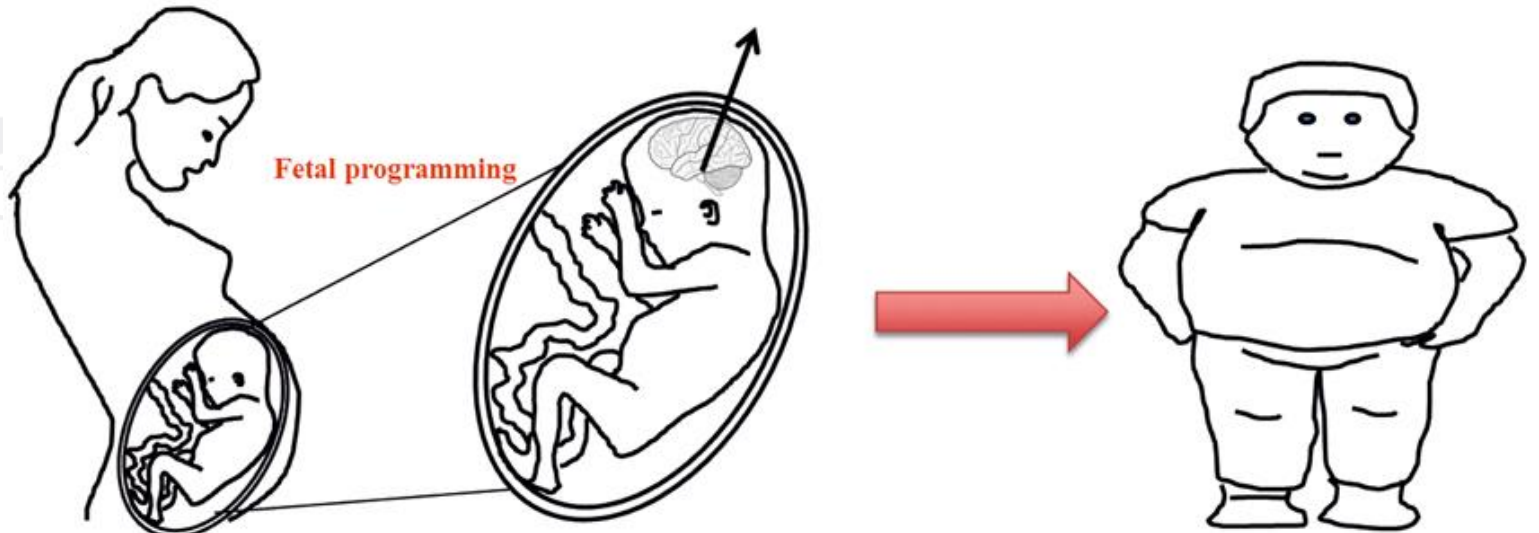
Adulto
desnutrido

Transición epidemiológica

Early life nutritional insults
(under-/over-nutrition)

Epigenetic changes in hypothalamic
appetite regulatory genes

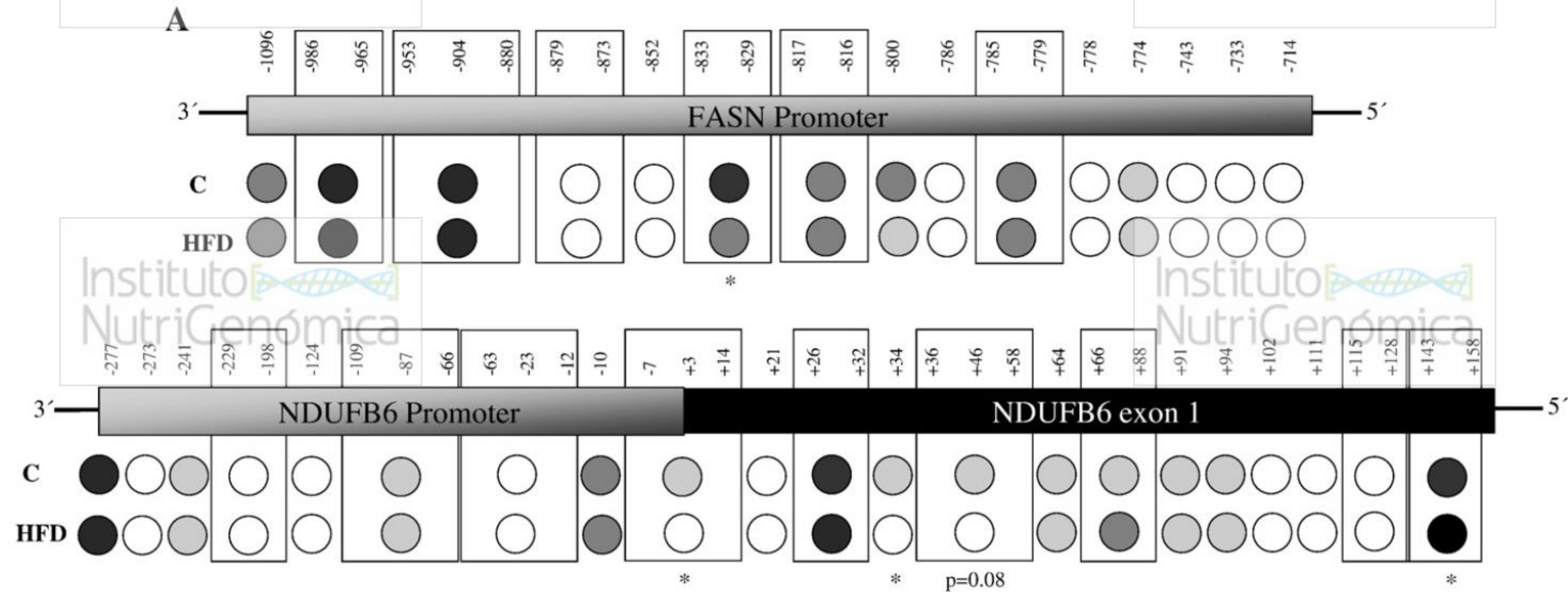
Metabolic disorders such as
obesity and diabetes



Weight gain induced by an isocaloric pair-fed high fat diet: a nutriepigenetic study on FASN and NDUF6 gene promoters

(Lomba et al, 2010)

Mol Genet Metab 101:273-278.

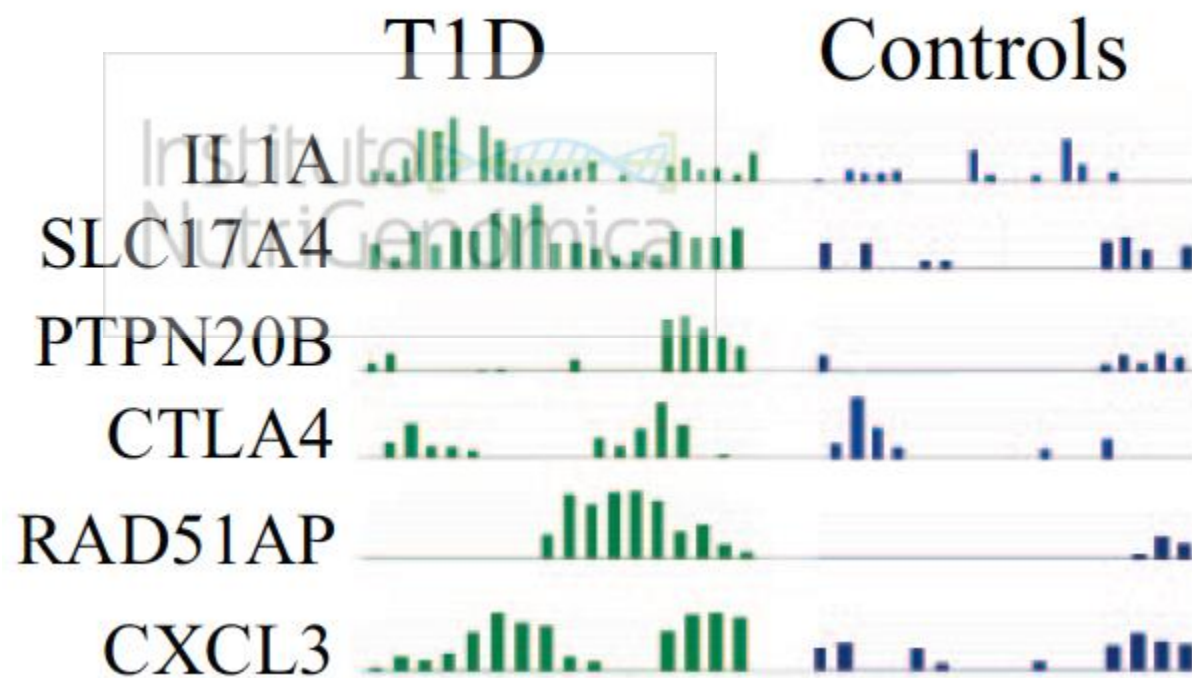


Lymphocytes from patients with type 1 diabetes display a distinct profile of chromatin histone H3 lysine 9 dimethylation: an epigenetic study in diabetes

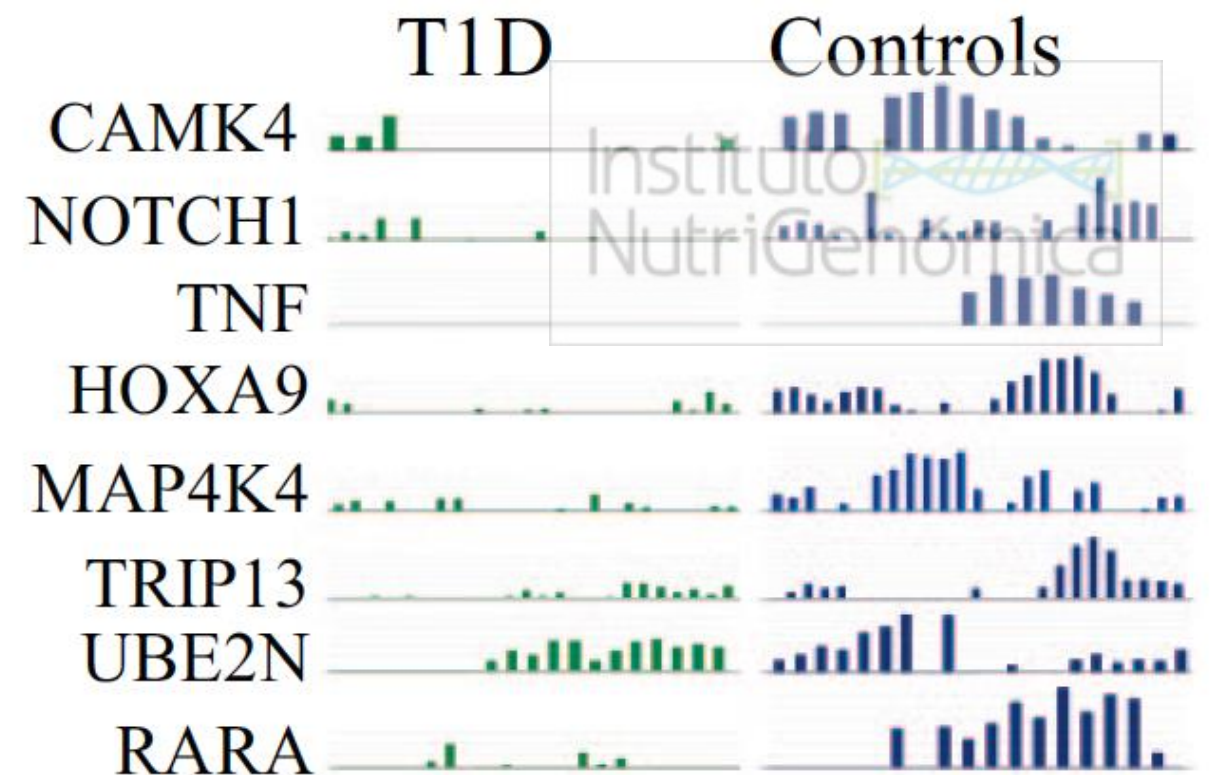
(Miao et al, 2008)

Diabetes 57:3189-3198.

Hyper-methylation Examples



Hypo-methylation Examples



Leptin and TNF-alpha promoter methylation levels measured by MSP could predict the response to a low-calorie diet.

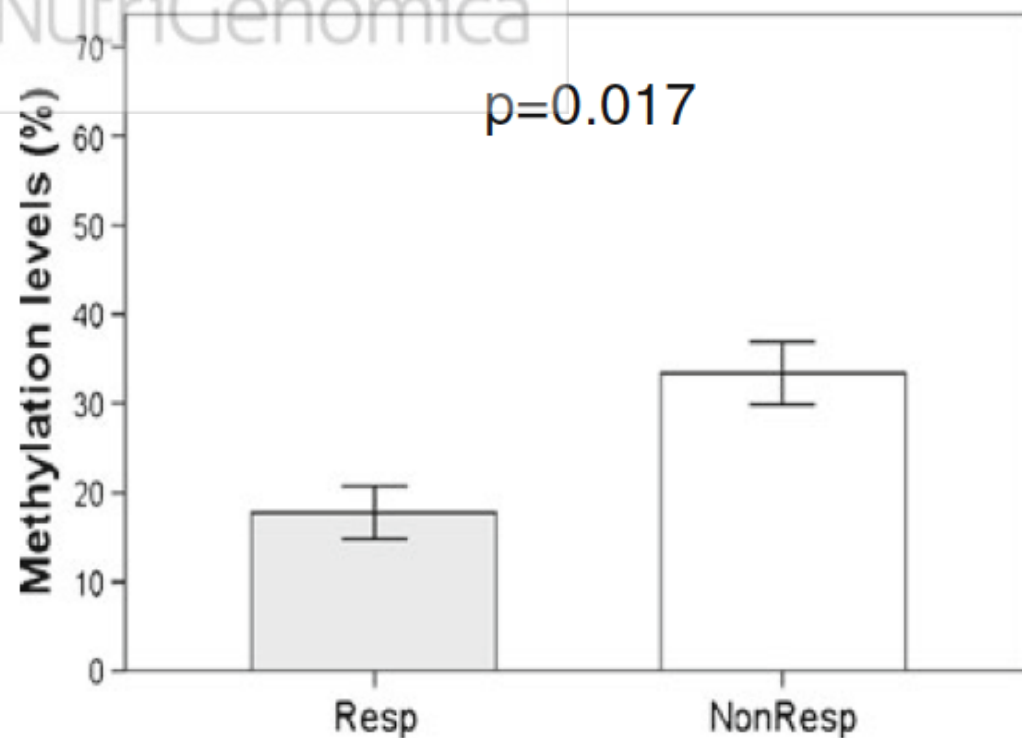
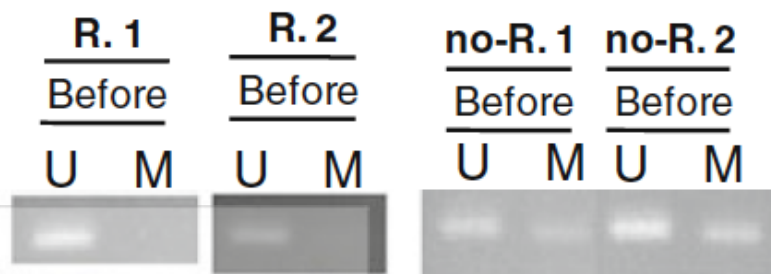
(Cordero et al, 2011)

J Physiol Biochem 67:463-470

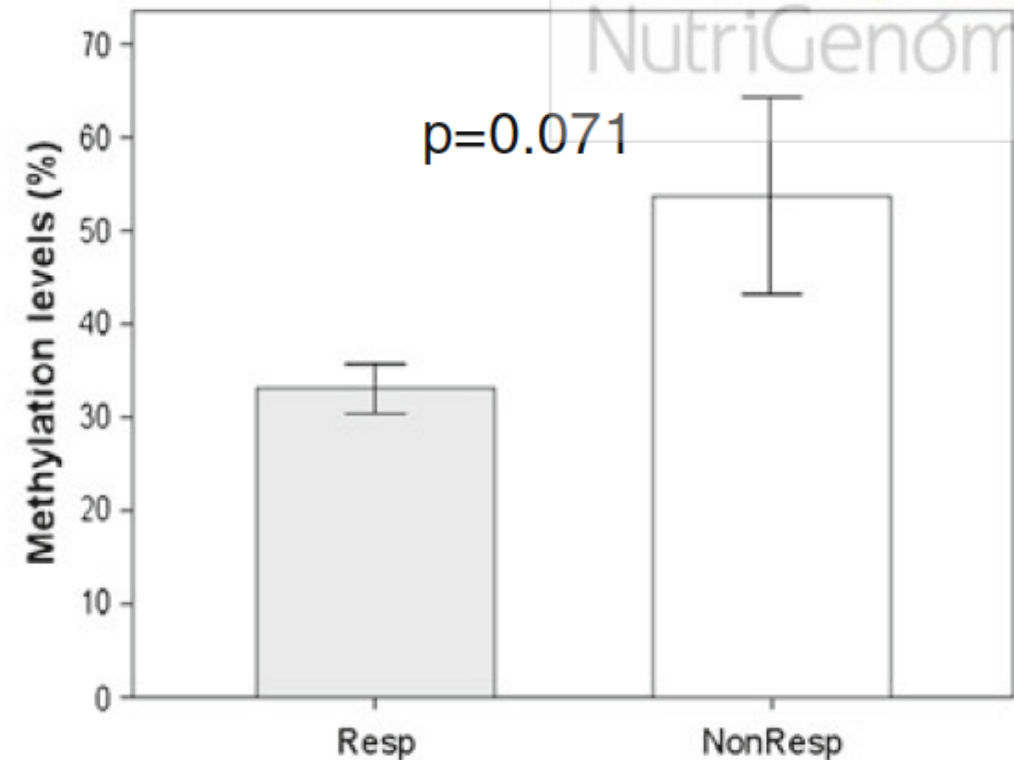
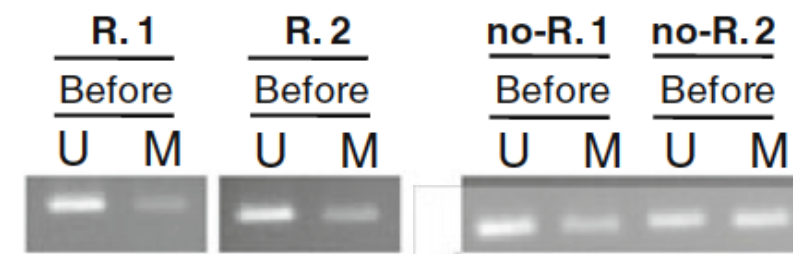
Instituto
NutriGenómica

a

Leptin

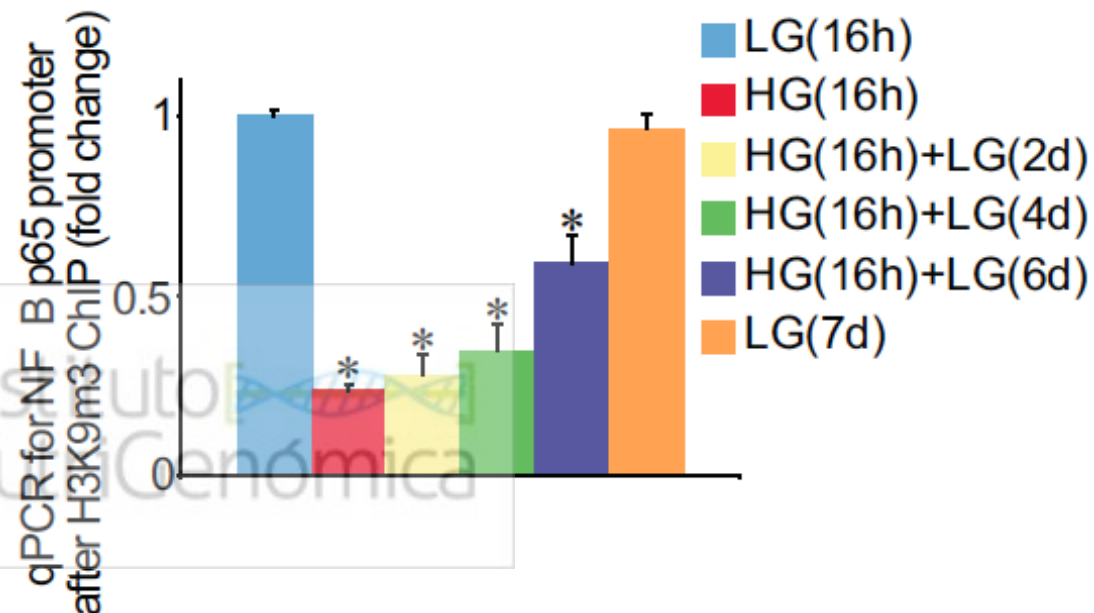


TNF-alpha



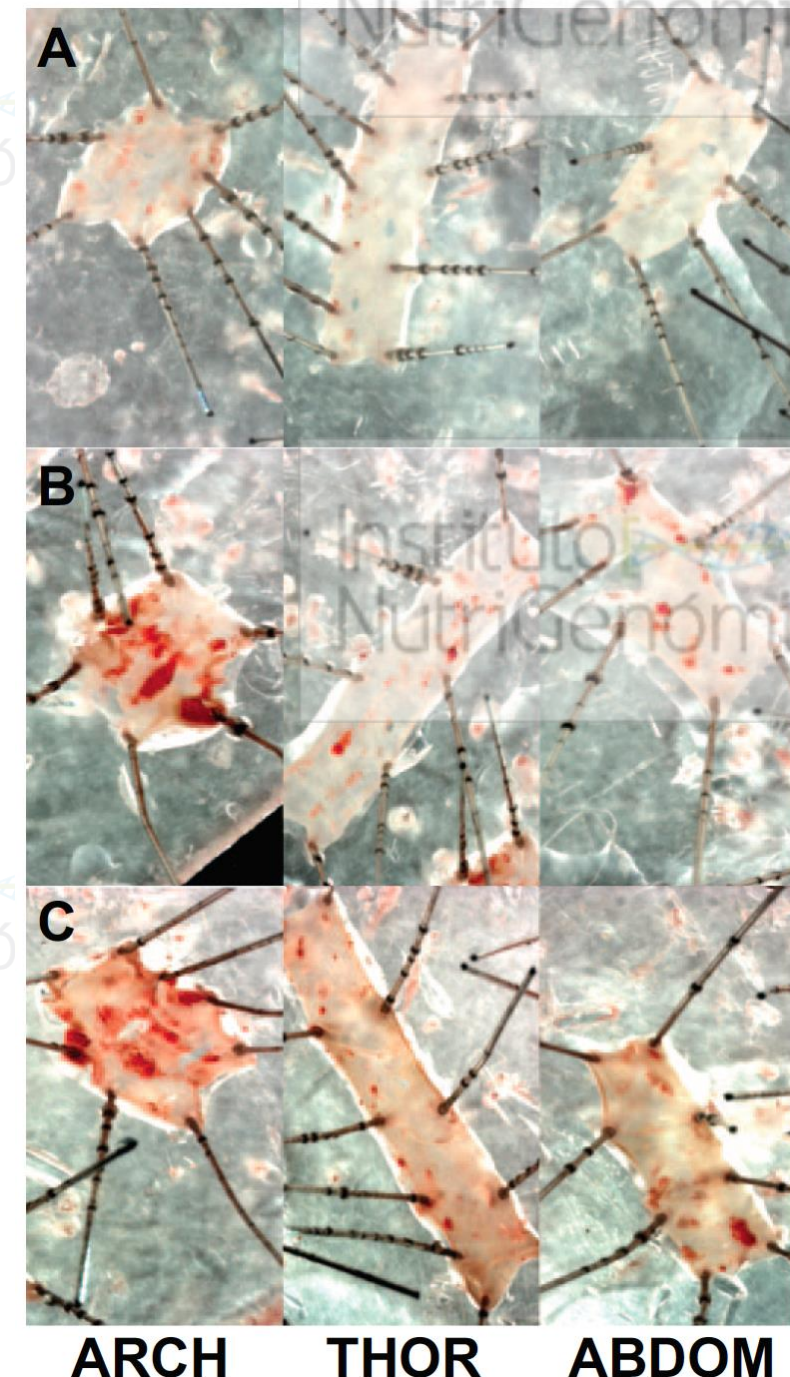
Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail

(Brasacchio et al, 2009)
Diabetes 58:1229-1236



mRNA expression of NFκB-p65, MCP-1, and VCAM in control apoE KO, diabetic apoE KO, and previously hyperglycemic apoE KO mice

	n	NFκB-p65	MCP-1	VCAM-1
Control apoE KO (NG→NG)	5	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.2
Diabetic apoE KO (HG→HG)	5	2.5 ± 0.9*	3.2 ± 1.1*	3.2 ± 0.5*
Previously hyperglycemic apoE KO (HG→NG)	4	2.7 ± 1.1*	3.7 ± 0.9*	1.9 ± 0.06*†



Nutrigenómica e insulinoresistencia

Índice

1. Introducción a los mecanismos implicados en la insulinoresistencia.

2. Polimorfismos relacionados con el síndrome metabólico.

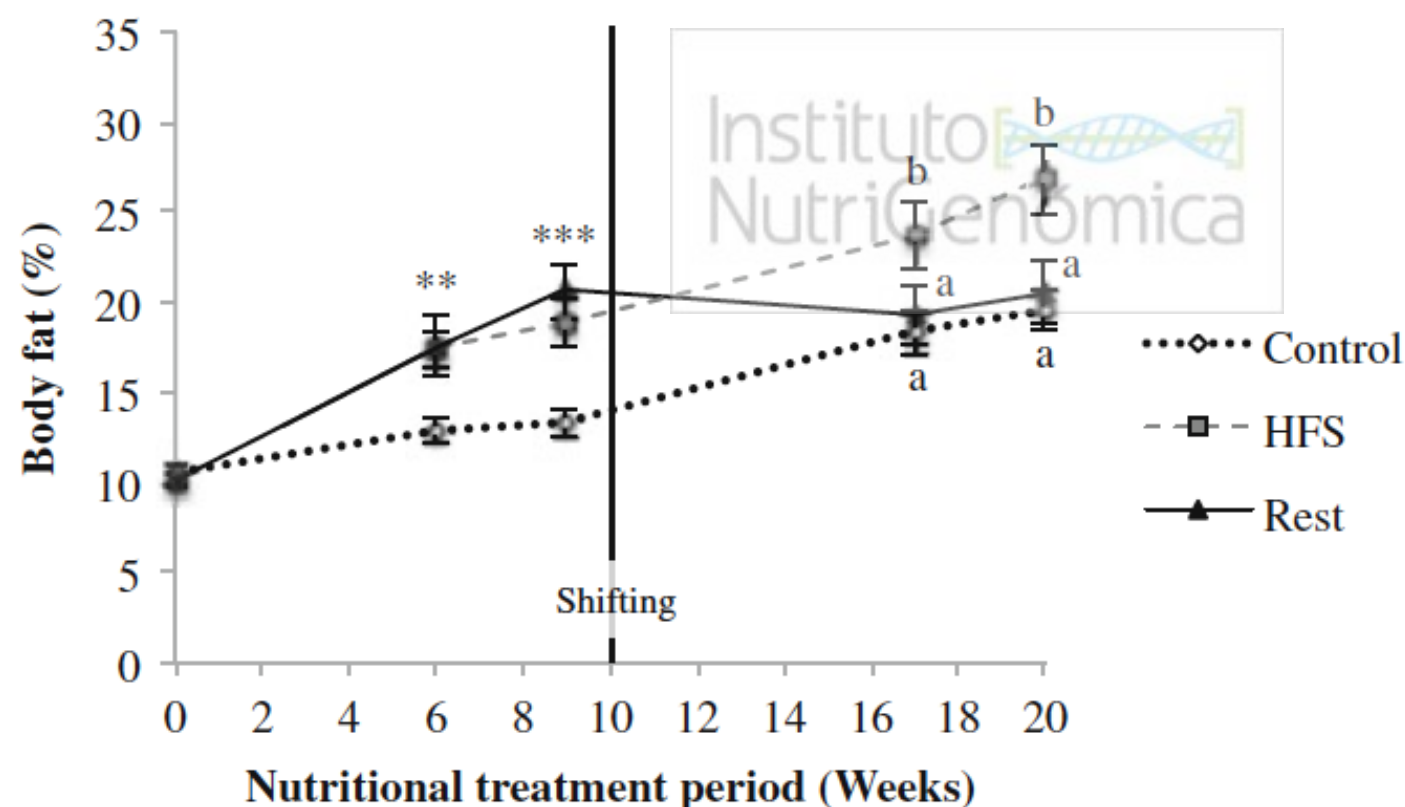
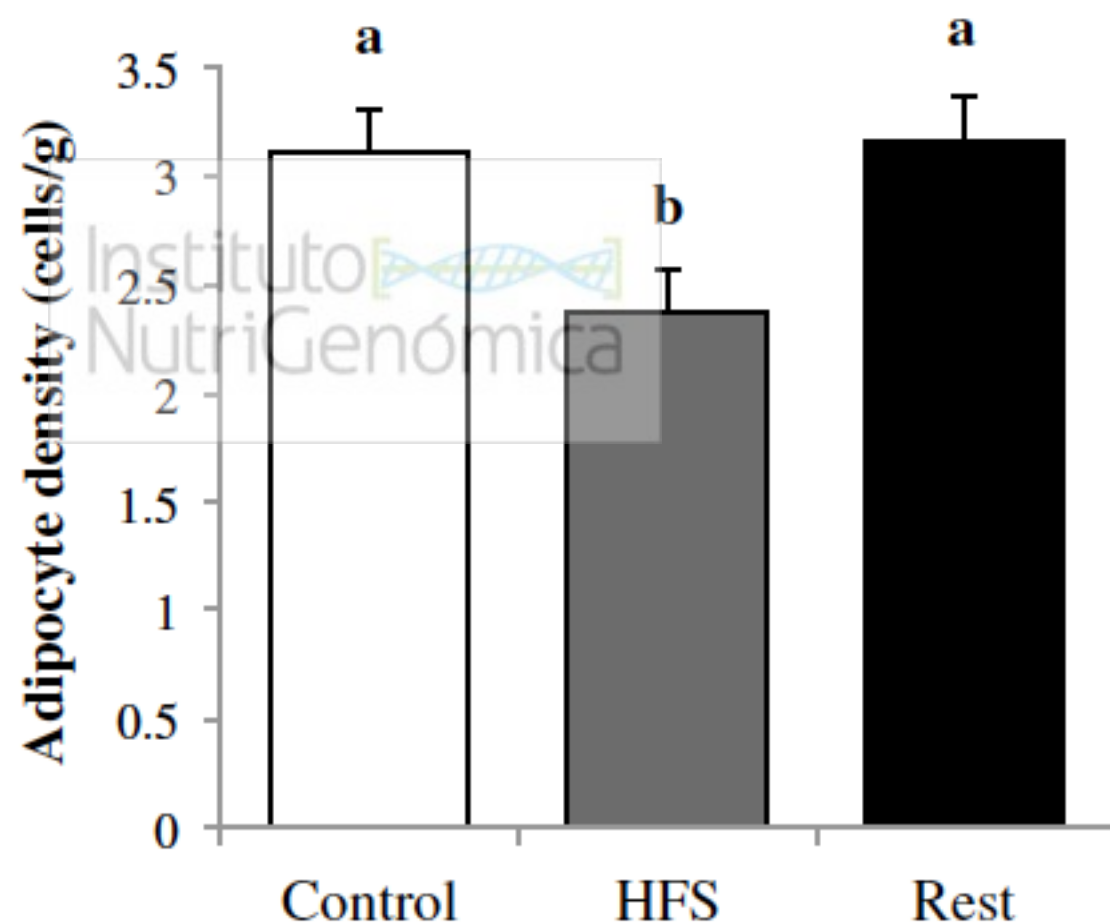
3. Enfoque de los tratamientos nutricionales basados en polimorfismos genéticos

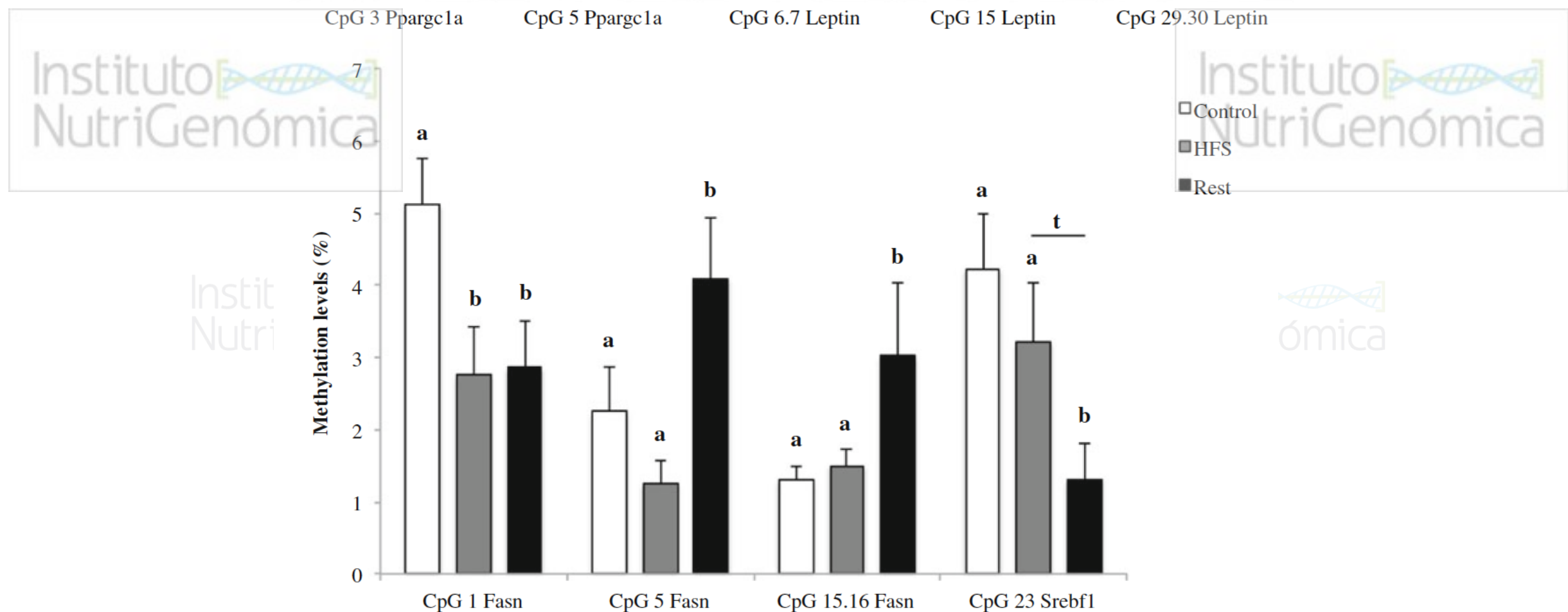
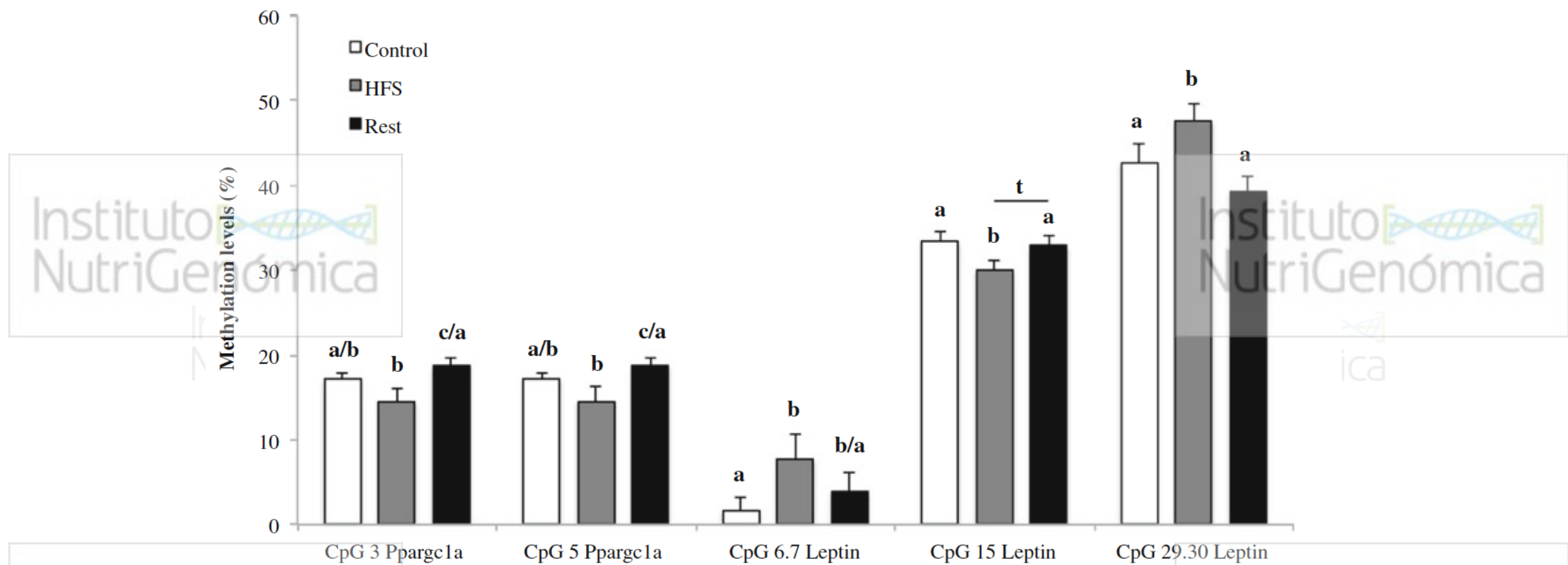
4. Nutriepigenética e insulinoresistencia

5. Tratamientos dietéticos y epigenética

Shifting to a control diet after a high-fat, high-sucrose diet intake induces epigenetic changes in retroperitoneal adipocytes of Wistar rats (Uriarte et al, 2013)

J Physiol Biochem

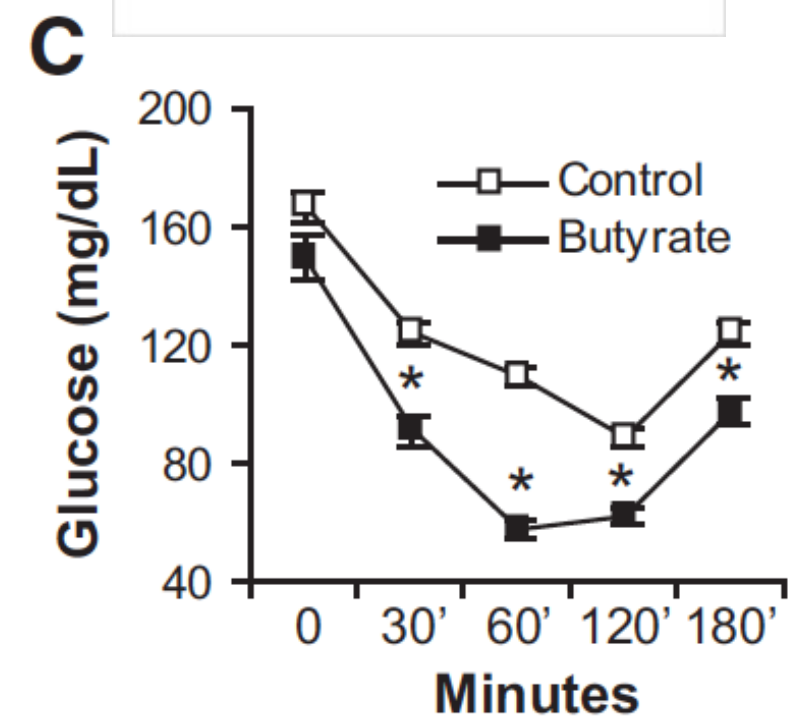
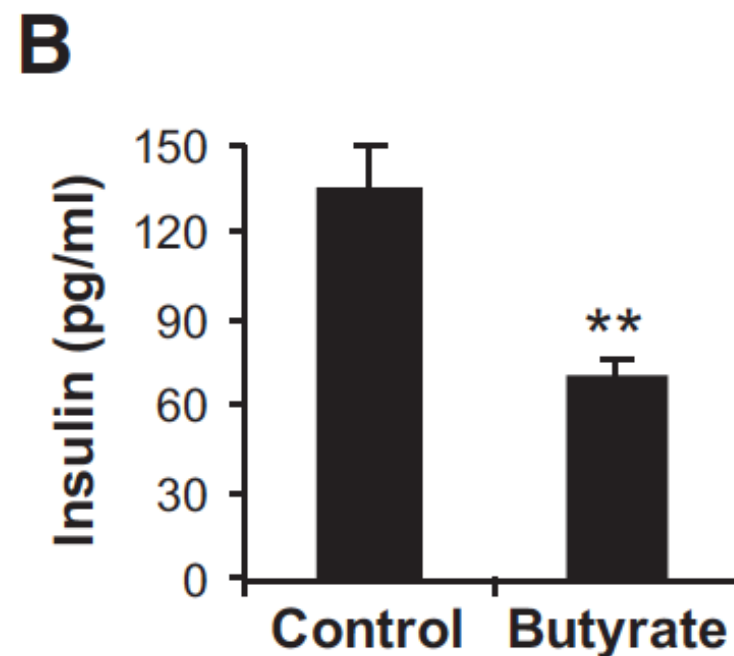
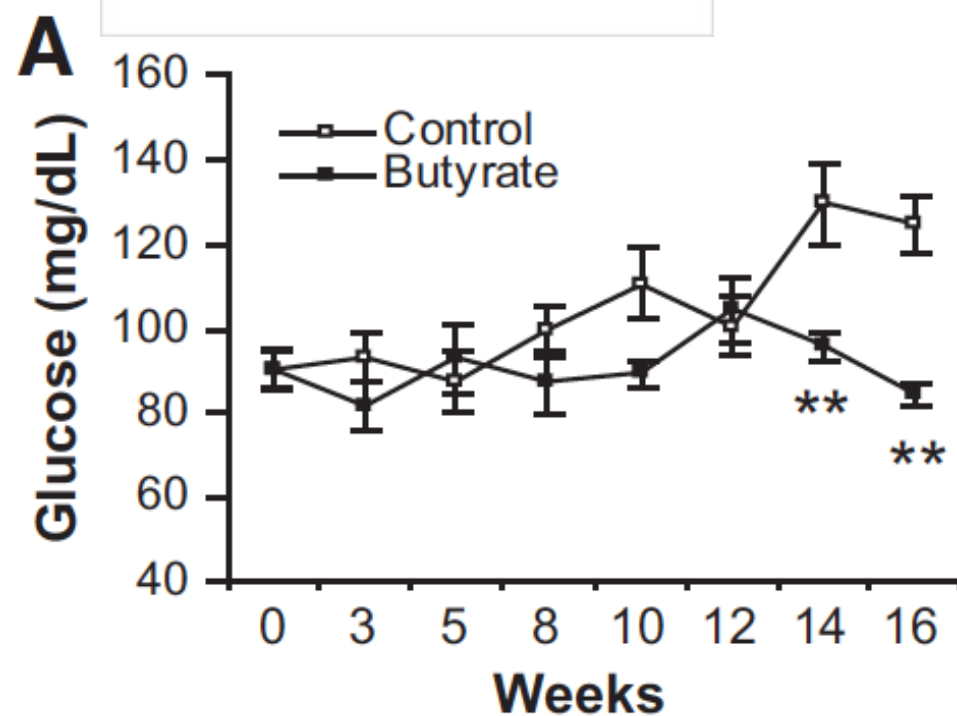
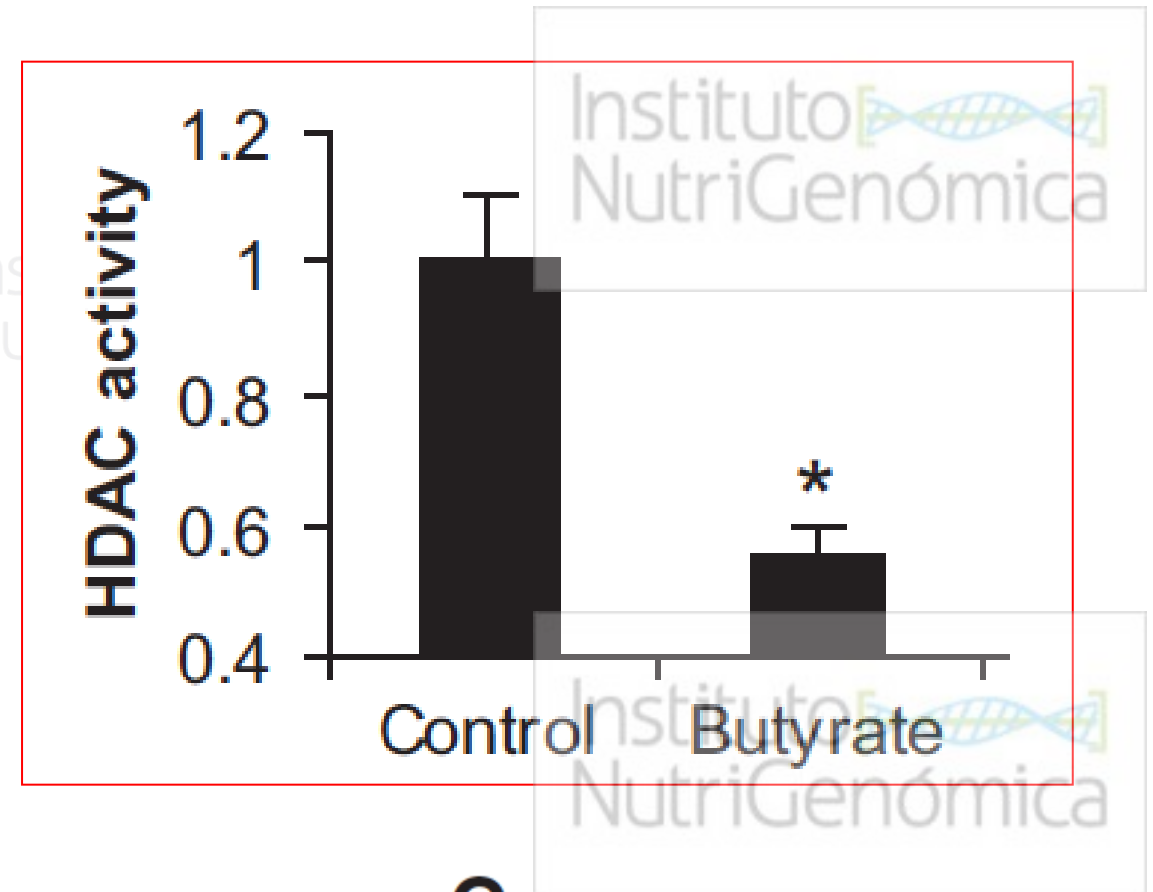
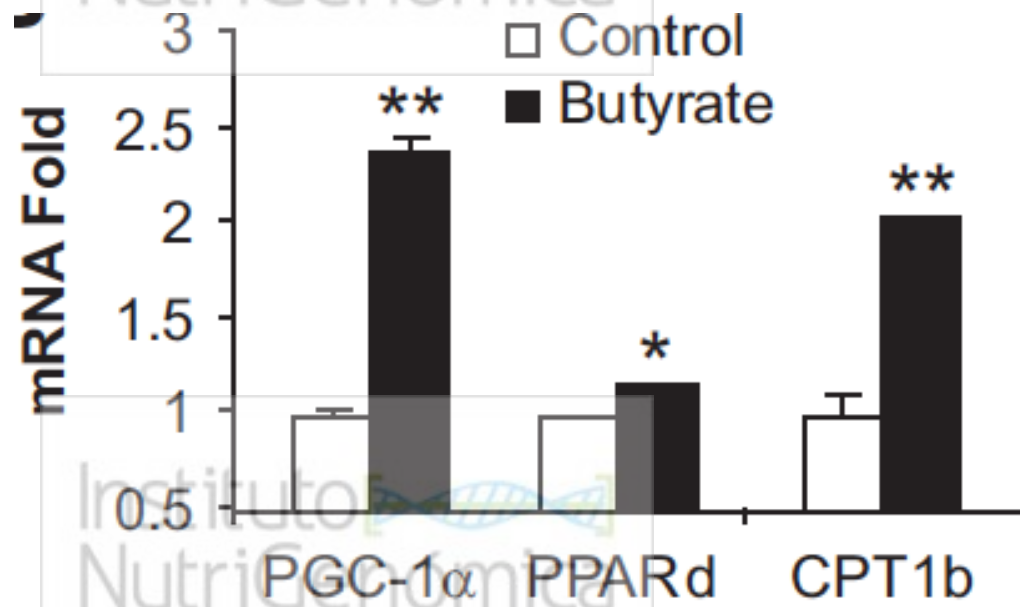




Butyrate Improves Insulin Sensitivity and Increases Energy Expenditure in Mice

(Gao et al, 2009)

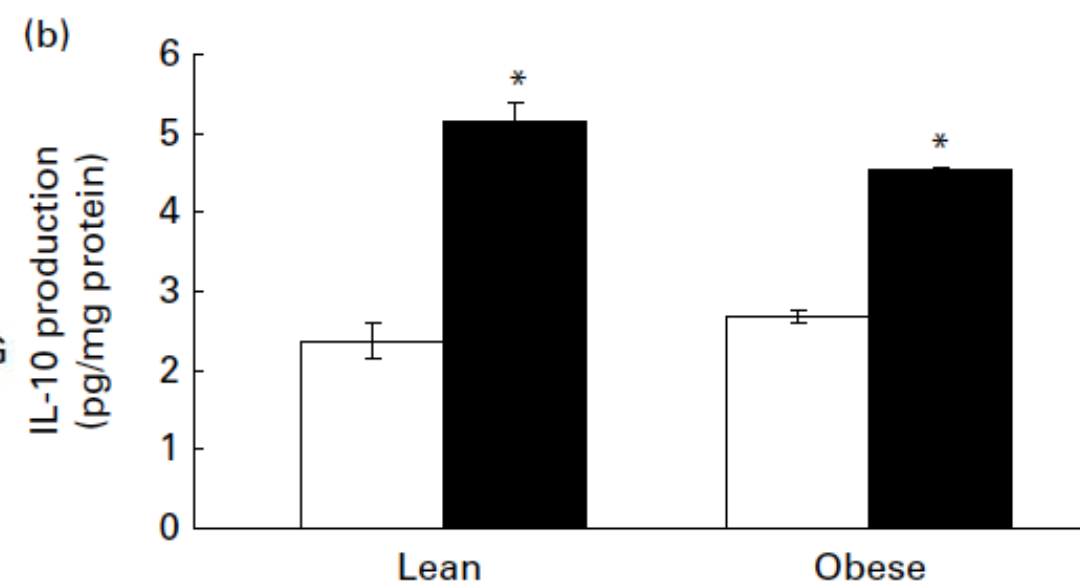
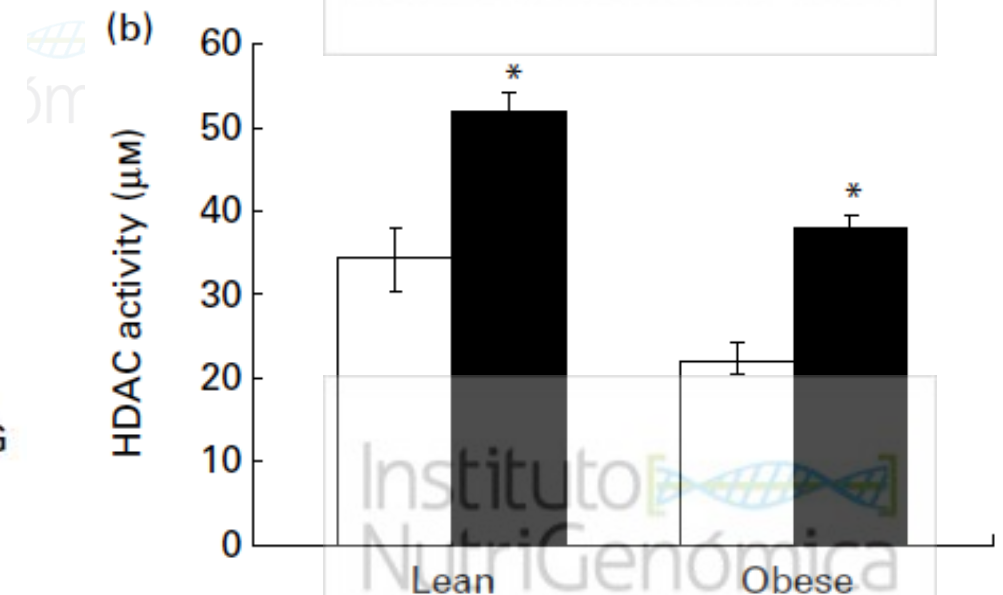
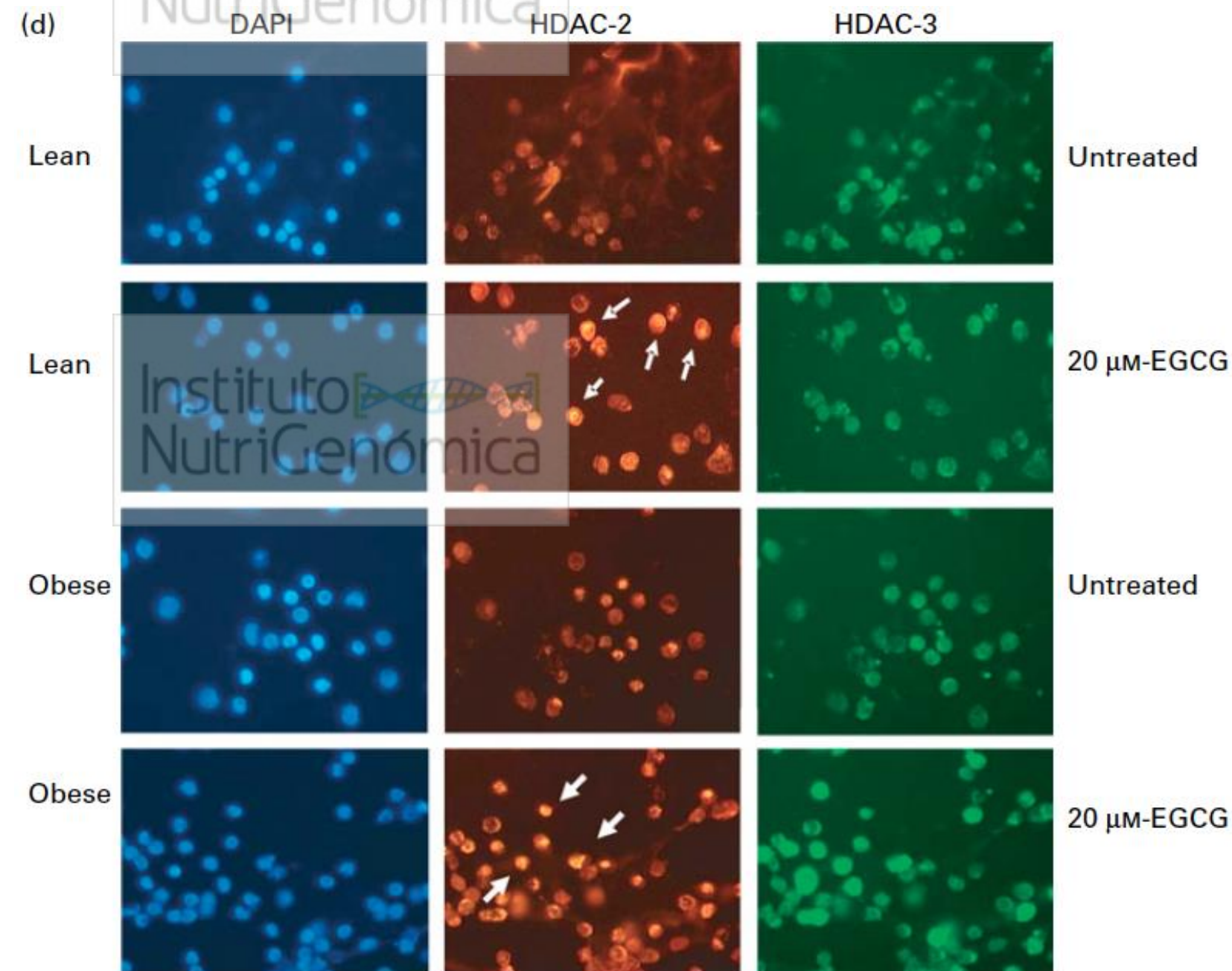
Diabetes 58:1509-1517.



Effects of epigallocatechin gallate on regulatory T cell number and function in obese v lean volunteers

(Yun et al, 2010)

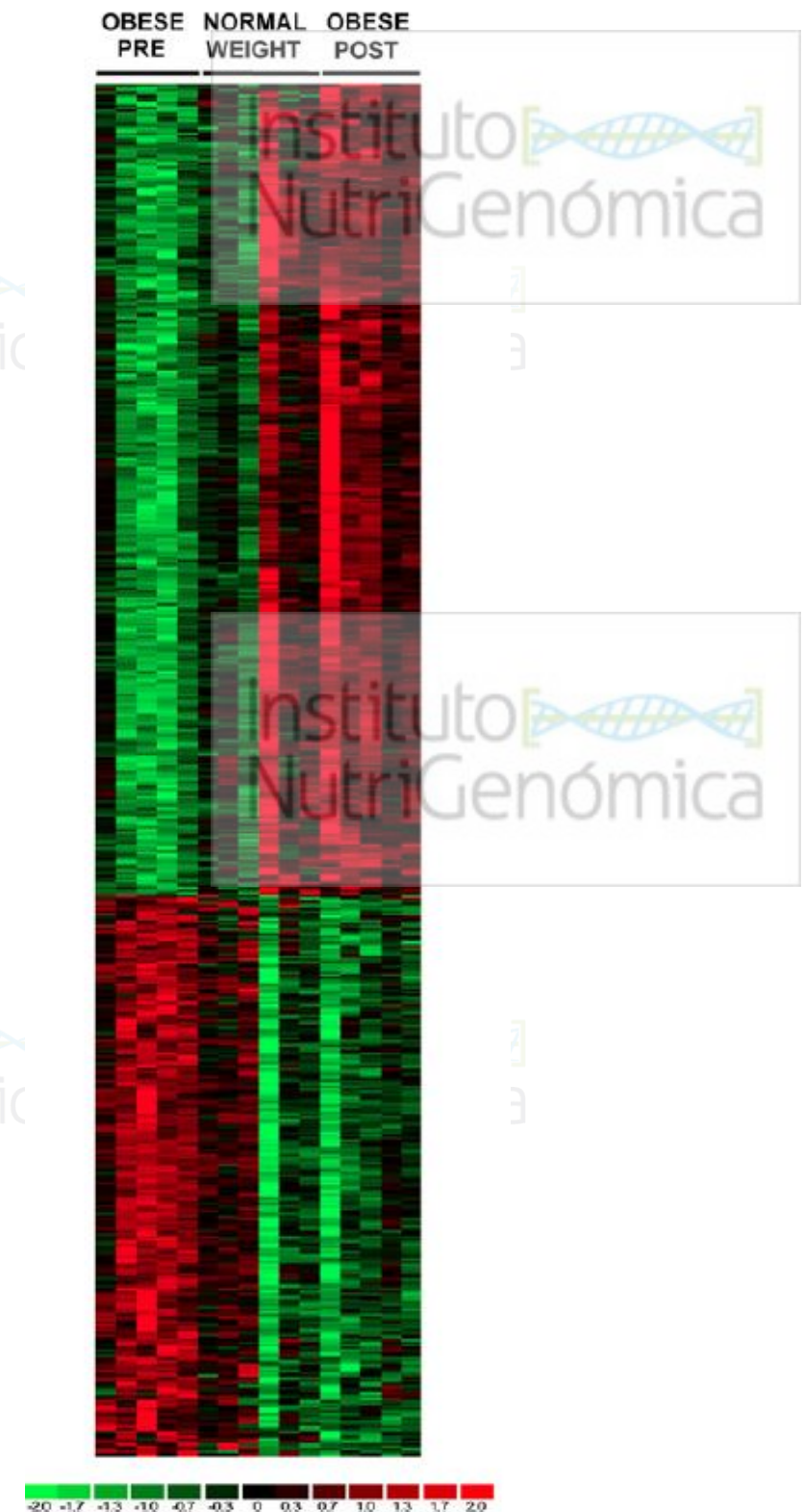
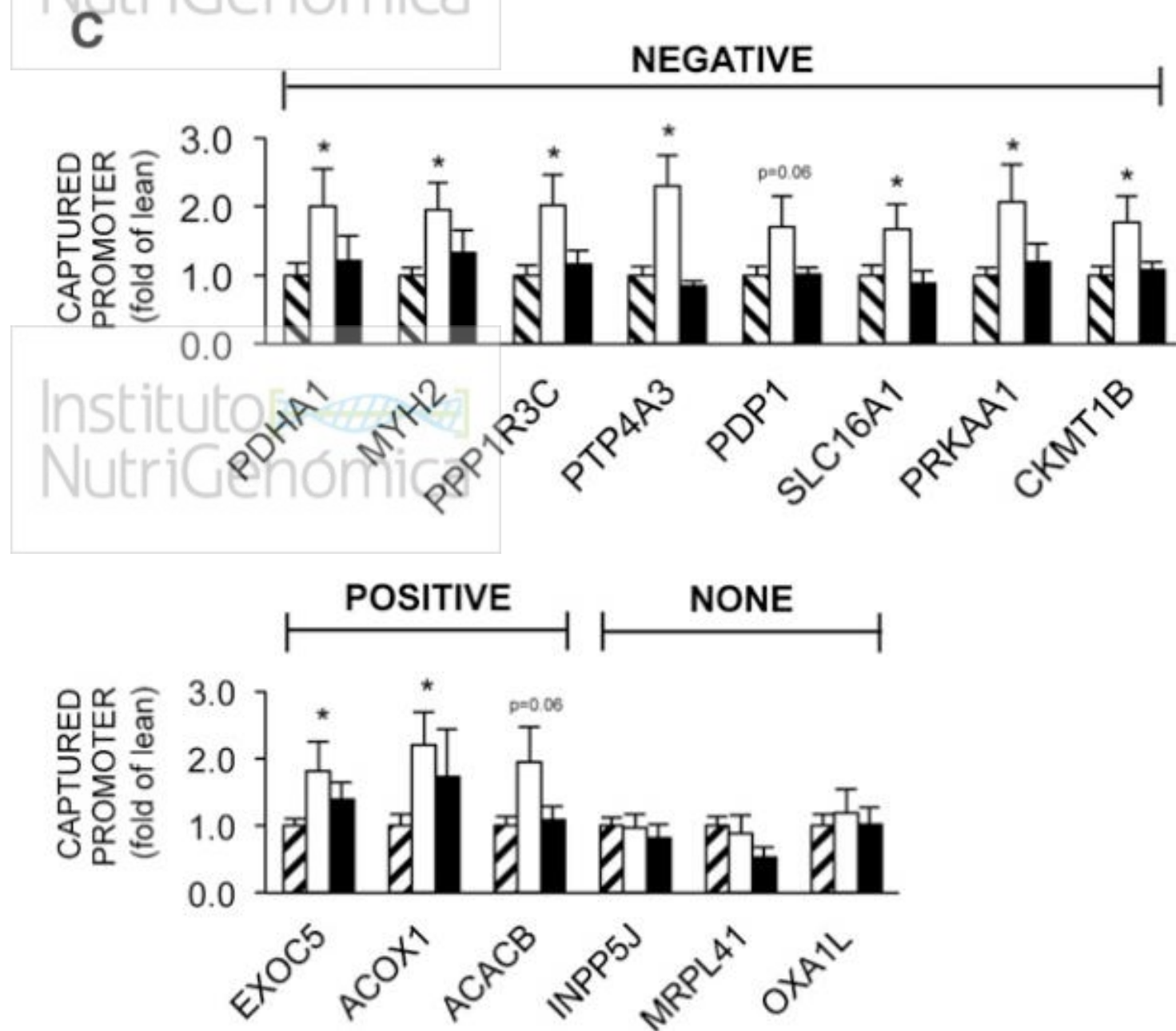
Br J Nutr 103:1771-1777



Weight loss after gastric bypass surgery in human obesity remodels promoter methylation.

(Barres et al, 2013)

Cell Rep, 3:1020-1027



Conclusiones

- Existe cierta evidencia de varios polimorfismos genéticos influyen en el desarrollo de síndrome metabólico.
- Las modificaciones en estilos de vida pueden disminuir el riesgo de desarrollar insulinoresistencia en el caso de individuos con riesgo genético.
- Existe evidencia de éxito de tratamientos nutricionales basados en información genética.
- Se sugiere que la decisión de los tratamientos personalizados tome como base las recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia.
- Las modificaciones epigenéticas juegan un papel importante en el desarrollo de la insulinoresistencia. Afortunadamente, muchas de ellas son reversibles.