

**Dra. Ana B. Crujeiras.**

Directora del grupo de Epigenómica en Endocrinología y Nutrición (EpiEndoNut).  
Unidad de Epigenómica. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS).  
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS/SERGAS).  
CIBER Fisiopatología de la obesidad y nutrición (CIBEROBN). Santiago de Compostela.



# Nutriepigénómica y su aplicación en el manejo de la diabetes tipo 2

**L**a nutriepigénómica o epigenómica nutricional es un área emergente que estudia cómo los nutrientes y los patrones dietéticos influyen en la expresión de los genes a través de modificaciones epigenéticas. En el contexto de la diabetes, este campo es particularmente relevante debido al impacto significativo que la dieta tiene en el manejo de la enfermedad y en la prevención de complicaciones.

La diabetes, especialmente la diabetes tipo 2 (DT2), está influenciada por una combinación de factores genéticos y ambientales, incluyendo la dieta. Las modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN, la modificación de histonas y la regulación mediada por microARN, desempeñan un papel clave en cómo los factores ambientales afectan la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN.

Los **nutrientes y compuestos bioactivos** pueden modificar patrones epigenéticos y, por ende, influir en el metabolismo de la glucosa regulando genes implicados en la sensibilidad a la insulina y la producción de glucosa, en la inflamación crónica característica de la diabetes que puede ser modulada por nutrientes con propiedades antiinflamatorias y el estrés oxidativo mediante los antioxidantes de la dieta que pueden reducir el daño oxidativo en tejidos metabólicamente activos. Ejemplos de nutrientes capaces de influir en la regulación epigenética están el ácido fólico, junto con otras vitaminas del grupo B, los polifenoles (resveratrol, catequinas) y los ácidos grasos omega-3, así como las fibras alimentarias que son capaces de modular la microbiota intestinal que a su vez interactúa también con las modificaciones epigenéticas.

## LA EPIGENÉTICA EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

El descifrado del genoma humano se completó en el año 2003 gracias al proyecto genoma humano. Este hecho representó un avance significativo en la biología y la medicina. El Proyecto Genoma Humano revolucionó nuestra comprensión de la genética y su influencia en la salud y la enfermedad y despertó por tanto grandes esperanzas. Supuso poder diagnosticar enfermedades que no tenían un diagnóstico y la revolución de la farmacogenética. Sin embargo, a pesar de conocer la secuencia completa del genoma humano, todavía quedaban preguntas sin resolver. Existe una importante variabilidad en el riesgo de padecer una enfermedad e incluso también se observa diferente respuesta a determinados tratamientos médicos para una enfermedad determinada. Estas diferencias entre cada persona podrían explicarse por diferencias en el genoma individual, sin embargo, la secuencia genética solo explica un 30% de la variabilidad en el riesgo de padecer enfermedades. El 70% restante viene dado por el efecto de factores ambientales como la alimentación, la práctica de actividad física, los contaminantes ambientales, la tempera-

tura, los hábitos tóxicos como el consumo de tabaco, alcohol o drogas, las relaciones sociales, los cuidados de la salud, entre otros. El mecanismo molecular por el cual los factores ambientales regulan la función de las células se denominan mecanismos epigenéticos y la ciencia que estudia estos mecanismos epigenéticos es la epigenética.

La palabra **epigenética** fue definida por primera vez en 1942 por el biólogo escocés Conrad Hal Waddington como la ciencia que estudia los mecanismos moleculares que conectan el genotipo con el ambiente para dar lugar al fenotipo. A partir de esta definición se fueron sucediendo numerosos estudios que fueron demostrando la existencia de un mecanismo molecular más allá de la genética. Un ejemplo muy representativo de la existencia de este mecanismo molecular viene de la observación de los diferentes fenotipos que se pueden encontrar cuando se estudian los gemelos idénticos. Las parejas de gemelos idénticos comparten el mismo material genético, pero en muchos casos se pueden observar diferencias notables en la predisposición a padecer enfermedades que viene dada por diferencias en el estilo de vida y exposiciones diferenciales a determinados factores ambientales (*Figura 1*). »



**FIGURA 1.** Gemelos idénticos separados al nacer. Diferencias fenotípicas debido a haber crecido en entornos y hábitos diferentes.

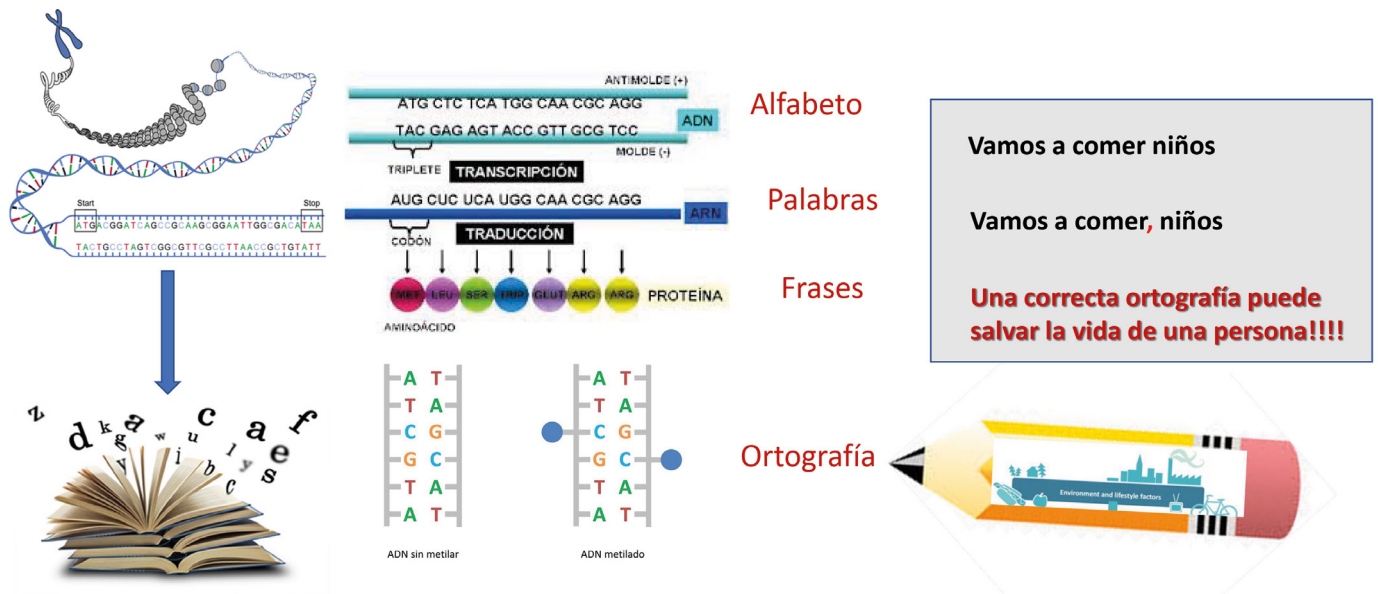


FIGURA 2. La epigenética es la ortografía del “libro de la vida” que es el ADN que contiene los genes

**SE HA EVIDENCIADO LA EXISTENCIA DE UN PATRÓN DE METILACIÓN DEL ADN DIFERENCIAL ASOCIADO A DIVERSAS ENFERMEDADES ENTRE LAS QUE SE ENCUENTRAN LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS COMO LA DIABETES TIPO 2 Y LA OBESIDAD**

» Otra evidencia de la existencia de un mecanismo molecular que regula la expresión de los genes por encima de la genética viene del estudio de los niños engendrados durante la hambruna holandesa que consistió en una crisis alimentaria severa que afectó a los Países Bajos durante los últimos meses de la Segunda Guerra Mundial, entre el invierno de 1944 y la primavera de 1945. Este episodio tuvo un impacto devastador en la población holandesa, con efectos directos en la salud. Las personas expuestas a la hambruna en el útero o durante la infancia mostraron mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y trastornos metabólicos en la adultez. Se observaron tasas más altas de problemas psiquiátricos, como esquizofrenia y trastornos de ansiedad. Sin embargo, los hermanos nacidos fuera de este periodo no presentaban este riesgo de enfermedades.

La regulación epigenética podría ser considerada como la ortografía del libro de la vida que es nuestro genoma, siendo la genética el abecedario que forma las frases. Si tenemos en cuenta el dogma central de la biología molecular, las proteínas codificadas en los genes podrían ser las frases. Sin embargo, una misma frase puede significar diferente dependiendo de donde estén colocados los signos de puntuación. Nosotros podemos decir “vamos a comer niños” o “vamos

a comer, niños”. Ambas frases contienen las mismas palabras, pero tienen un significado claramente diferente. El lápiz que va a escribir esa ortografía es nuestro estilo de vida y nuestro entorno (Figura 2).

Existen varios **mecanismos epigenéticos** como la metilación del ADN, la modificación de las histonas o los ARN no codificantes (microARN y ARN no codificantes de cadena larga), siendo la metilación del ADN el más abundante en el organismo y el más estudiado. Estos mecanismos epigenéticos actúan a lo largo de la vida de un organismo para regular la expresión de los genes, actuando como interruptores que encienden o apagan los genes. Que estén colocados en la secuencia de los genes correctamente o no va a condicionar la salud de los organismos.

Las **marcas epigenéticas** se pueden cuantificar por diversas técnicas desde todo el genoma con NGS (del inglés *Next-Generation Sequencing*), parte del genoma mediante *microarrays* de metilación o de forma dirigida a un gen concreto mediante pirosecuenciación entre otras técnicas, como es el caso de las marcas de metilación. Esta cuantificación de las marcas epigenéticas nos da información para predecir el riesgo de desarrollo de una enfermedad, realizar un diagnóstico más preciso e incluso realizar el seguimiento »



## UNA DIETA EPIGENÉTICA PODRÍA SER ÚTIL COMO TERAPIA ADYUVANTE O COMPLEMENTARIA A LOS FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES, CON MÍNIMOS EFECTOS SECUNDARIOS Y BAJA TOXICIDAD EN ADMINISTRACIÓN CRÓNICA

» en la respuesta a un tratamiento determinado. En este sentido se ha evidenciado la existencia de un patrón de metilación del ADN diferencial asociado a diversas enfermedades entre las que se encuentran las enfermedades metabólicas como la Diabetes Tipo 2 y la obesidad.

Una característica muy relevante de las marcas epigenéticas es que, a diferencia de las mutaciones, las marcas epigenéticas son reversibles. Esta característica ofrece una ventana de oportunidad para dirigir estrategias terapéuticas a modular estas marcas epigenéticas. Dichas estrategias terapéuticas pueden estar basadas en la nutrición.

### NUTRICIÓN Y EPIGENÉTICA EN DIABETES TIPO 2

La maquinaria epigenética es altamente dependiente de factores nutricionales. Las enzimas donadoras de grupos metilo en la metilación del ADN utilizan los grupos metilo que vienen del metabolismo de compuestos de un carbono como es el ácido fólico, la vitamina B12 y la colina. Además, los micronutrientes como el zinc, ácido retinoico, selenio y otros compuestos bioactivos como los polifenoles pueden afectar la donación de grupos metilo. Debido a esta asociación entre factores nutricionales y la regulación epigenética, nace la **nutriepigenómica** o epigenómica nutricional como la ciencia que estudia los efectos de los nutrientes en la salud humana a través de las modificaciones epigenéticas.

Se ha identificado que las personas con diabetes suelen presentar niveles más bajos de ciertas vitaminas con propiedades antioxidantes, como las vitaminas A, C y E. Esta »



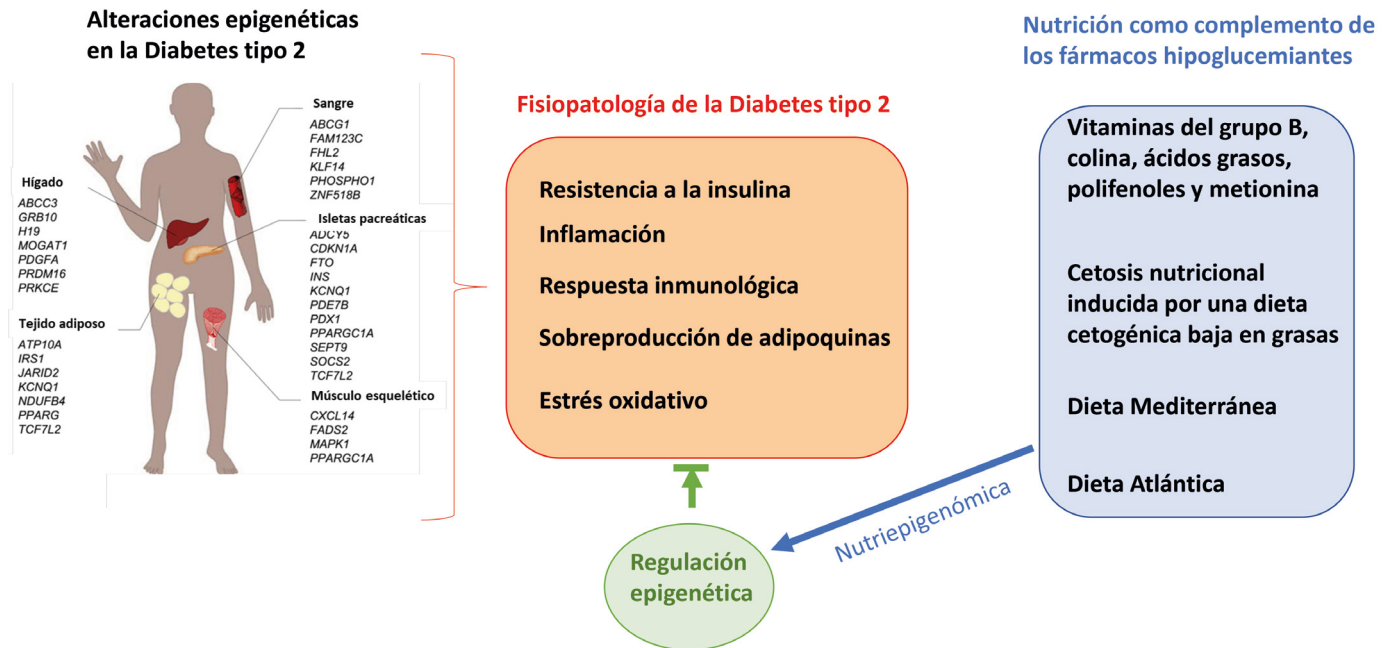


FIGURA 3. Impacto de la Nutriepigenómica o la Epigenómica Nutricional en la terapia de la Diabetes tipo 2.

» reducción podría deberse a la mayor demanda para combatir el estrés oxidativo asociado con las alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Por otra parte, la proteína de unión al retinol desempeña un papel importante en la regulación y función de las adipocitoquinas. Además, en las personas con diabetes se observan deficiencias de tiamina, piridoxina y biotina. Las investigaciones sugieren que la diabetes puede interferir con la absorción de diversos nutrientes, incluyendo las vitaminas B9 y B12, lo que hace necesaria su suplementación regular. También se ha relacionado la insuficiencia de vitamina D con un mayor riesgo de desarrollar diabetes y complicaciones asociadas, como enfermedades cardiovasculares.

En este sentido, la suplementación con vitaminas y nutrientes con propiedades bioactivas capaces de modular la maquinaria epigenética, podría ser una estrategia útil como coadyuvante en la terapia farmacológica de la T2D. El desarrollo de alimentos funcionales y suplementos dirigidos, puede aprovechar mecanismos epigenéticos para optimizar el tra-

tamiento de la diabetes. El ácido fólico y otras vitaminas del complejo B participan en el ciclo de la metilación, modulando la expresión génica. Estudios han demostrado que la deficiencia de folato puede exacerbar la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo, ambos relacionados con la diabetes. Compuestos como el resveratrol y las catequinas tienen propiedades **antiinflamatorias** y **antioxidantes** que actúan sobre la maquinaria epigenética. Estos compuestos mejoran la sensibilidad a la insulina en modelos experimentales y humanos. También, el consumo de ácidos grasos omega-3 se asocia con una menor inflamación y mejora de la sensibilidad a la insulina, parcialmente mediado por cambios epigenéticos en genes clave del metabolismo lipídico. Es importante resaltar también que el consumo de alimentos y nutrientes capaces de mantener un microbioma saludable, también puede ayudar a modular la maquinaria epigenética. La interacción entre microbiota y epigenética es bidireccional y crítica para la salud metabólica. Una microbiota equilibrada puede actuar como modulador epigenético positivo, reduciendo el riesgo de dia-

betes tipo 2 y otras enfermedades metabólicas mediante la regulación de genes clave a través de metabolitos bioactivos y modificaciones epigenéticas. En este contexto, una dieta rica en fibra y polifenoles puede restaurar un **microbioma** saludable, promoviendo modificaciones epigenéticas que protegen contra estas enfermedades (**Figura 3**).

Por otro lado, patrones de alimentación específicos también pueden ejercer beneficios sobre la regulación epigenética de la T2D aportando todos los nutrientes que se mencionan anteriormente que podrían actuar de forma sinérgica al ser consumidos en el contexto de una dieta global, más que como suplemento individual. Ejemplos de ello son los estudios que demuestran el efecto de la cetosis nutricional inducida por una dieta cetogénica baja en grasas (*"very low calorie ketogenic diet"*, VLCKD) sobre el patrón de metilación del ADN asociado a la obesidad donde se encontró que genes que estaban modificados epigenéticamente tras la intervención nutricional se asociaban con funciones implicadas en la patogénesis de la obesidad y la diabetes »

# LA NUTRIEPIGENÓMICA O EPIGENÓMICA NUTRICIONAL ES LA CIENCIA QUE ESTUDIA LOS EFECTOS DE LOS NUTRIENTES EN LA SALUD HUMANA A TRAVÉS DE LAS MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS

» como es la función del tejido adiposo, la función del músculo, la inflamación y resistencia a la insulina. Otro ejemplo está en los patrones de alimentación saludables como la Dieta Mediterránea y la Dieta Atlántica. Ambas se caracterizan por el consumo de alimentos que contienen compuestos bioactivos capaces de modular la maquinaria epigenética y podrían ser consideradas una **dieta epigenética** (Figura 3). Una dieta epigenética podría ser útil como terapia adyuvante o complementaria a los fármacos hipoglucemiantes, con mínimos efectos secundarios y baja toxicidad en administración crónica.

## Conclusión y nuevos desafíos

La epigenómica nutricional abre nuevas oportunidades para comprender y tratar la diabetes a través de enfoques que integran genética, epigenética y nutrición, promoviendo una **medicina más personalizada** y efectiva. Sin embargo, es necesario profundizar en investiga-

ciones básico-traslacionales y clínicas a largo plazo para integrar estos avances en la práctica clínica. Persisten desafíos como la complejidad de las interacciones entre genes, nutrientes y ambiente, la necesidad de estudios a largo plazo en humanos y el desarrollo de herramientas precisas para personalizar intervenciones nutricionales. **D**

## AGRADECIMIENTOS

La investigación llevada a cabo en el grupo de Epigenómica en Endocrinología y Nutrición (EPIENDONUT) del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IIS) que dirige la autora, está financiada por el Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn) y proyectos de investigación (PI20/00650, PI24/00549, CP17/00088) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) cofinanciados por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) y de la Xunta de Galicia-GAIN (IN607B-20240301). Ana B. Crujeiras está financiada por un contrato de investigación "Miguel Servet" (CPII22/00008) del ISCIII, cofinanciado por FEDER.

Declaración de conflicto de intereses La autora declara no tener ningún conflicto de intereses en relación con el contenido de esta revisión.

## RESUMEN

La nutriepigenómica o epigenómica nutricional es un área emergente que estudia cómo los nutrientes y los patrones dietéticos influyen en la expresión de los genes a través de modificaciones epigenéticas. En el contexto de la diabetes, la epigenómica nutricional o nutriepigenómica ofrece un enfoque innovador para prevenir y manejar la enfermedad al entender y modular cómo los nutrientes influyen en la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos. El desarrollo de alimentos funcionales y suplementos dirigidos, puede aprovechar mecanismos epigenéticos para optimizar el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, es necesario profundizar en investigaciones básico-traslacionales y clínicas a largo plazo para integrar estos avances en la práctica clínica.

## REFERENCIAS

- 1.- Barres, R., & Zierath, J. R. (2011). "DNA methylation in metabolic disorders." *Cell Metabolism*, 14(4), 415–427.
- 2.- Choi, S. W., & Friso, S. (2010). "Epigenetics: A New Bridge between Nutrition and Health." *Advances in Nutrition*, 1(1), 8–16.
- 3.- Crujeiras AB, Diaz-Lagares A, Chapter 16 - DNA Methylation in Obesity and Associated Diseases, Editor(s): José Luis García-Giménez, *Epigenetic Biomarkers and Diagnostics*, Academic Press (Elsevier), 2016, Pages 313-329, ISBN 9780128018996.
- 4.- Crujeiras AB, et al (2021). Epigenetic landscape in blood leukocytes following ketosis and weight loss induced by a very low calorie ketogenic diet (VLCKD) in patients with obesity. *Clin Nutr*;40(6):3959-3972.
- 5.- Izquierdo AG & Crujeiras AB (2029). Role of epigenomic mechanisms in the onset and management of insulin resistance. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019 Mar;20(1):89-102.
- 6.- Ling, C., & Rönn, T. (2019). "Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes." *Cell Metabolism*, 29(5), 1028–1044.
- 7.- Lorenzo PM, et al (2022). Epigenetic Effects of Healthy Foods and Lifestyle Habits from the Southern European Atlantic Diet Pattern: A Narrative Review. *Adv Nutr*.13(5):1725-1747.
- 8.- Lorenzo PM, et al. ZNF577 Methylation Levels in Leukocytes From Women With Breast Cancer Is Modulated by Adiposity, Menopausal State, and the Mediterranean Diet. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Apr 23;11:245.
- 9.- Martínez, J. A., et al. (2014). "Nutritional epigenomics: on the importance of dietary patterns and specific nutrients in shaping epigenetic outcomes." *Advances in Nutrition*, 5(4), 436–445.