

Avances en medicina personalizada para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

Precision Medicine for Type 2 Diabetes

Señor Editor,

La prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) ha incrementado en forma sostenida en todas las regiones del mundo. En Chile, su prevalencia ha alcanzado cifras alarmantes, afectando al 12,3% de la población adulta y superando al 30% en personas mayores de 65 años¹. Nuevos enfoques preventivos y de tratamiento han surgido para disminuir estas cifras. Entre ellos, ha cobrado interés y relevancia la medicina personalizada por una eventual mayor efectividad que los enfoques tradicionales. Entre sus avances destaca la identificación de variantes genéticas que predisponen a mayor riesgo de DMT2 y obesidad²; sin embargo, ha sido difícil poder aprovechar esta información para lograr avances clínicos importantes, debido en parte, al efecto atomizado de la contribución genética, a los elevados costos y a su limitada efectividad³.

A pesar de lo anterior, durante el año 2015 el grupo de Eran Segal, del Instituto Weizmann de Ciencias (Israel), realizó una importante innovación y aproximación en nutrición personalizada para el control de la obesidad y DMT2 sin la utilización de la información genética clásica⁴. En este estudio, se implementó una nueva estrategia personalizada basada en la respuesta glicémica a los alimentos recogida a través de un monitor continuo de glucosa conectado a una aplicación de celular, donde los participantes registraron los alimentos ingeridos en tiempo real. Se observó una gran variabilidad en la respuesta glicémica postprandial a un mismo alimento (e igual cantidad) entre distintas personas. Usando esta información, los investigadores desarrollaron un algoritmo para predecir la respuesta glicémica a distintas combinaciones de alimentos, el que además de glicemia, incorporó información relacionada con los estilos de vida, características antropométricas, características de los alimentos, diversidad de la microbiota intestinal, entre otros⁴. En base a esta herramienta predictiva, se proporcionó una recomendación nutricional personalizada basada en la respuesta glicémica postprandial (PPT) para intentar lograr un control glicémico más efectivo⁴. Sin embargo, la efectividad clínica de esta nueva metodología no fue abordada en este estudio.

A fines de 2021, el mismo grupo publicó un estudio controlado aleatorizado donde se comparó la efectividad de una intervención PPT versus una dieta mediterránea (MED) para lograr el control glicémico en 225 prediabéticos⁵. En el estudio, los 225 participantes fueron aleatoriamente asignados a una intervención de

6 meses con dieta MED o PPT, evaluando su impacto sobre el control glicémico, metabolismo lipídico y estado nutricional. Aunque ambas dietas mejoraron el control glicémico, la intervención PPT logró una mayor disminución en hemoglobina glicosilada (HbA1c) y en las horas diarias de glicemia sobre 140 mg/dL ($GI_{>140}$), en comparación al grupo MED. Para HbA1c la disminución promedio a los seis meses fue $-0,08 (\pm) 0,19\%$ y $-0,16 (\pm) 0,24\%$ para MED y PPT, respectivamente (95% IC $-0,14$ a $-0,02$, $P = 0,007$). Para $GI_{>140}$ la disminución promedio a los seis meses fue $-0,3 (\pm) 0,8$ h/día y $-1,3 (\pm) 1,5$ h/día para MED y PPT, respectivamente (95% IC $-1,29$ a $-0,66$, $P < 0,001$). No se registraron diferencias significativas para otros marcadores de control glicémico como glicemia en ayunas, tolerancia a la glucosa oral, $HOMA_{IR}$ ni insulina. En cuanto a marcadores lipídicos, la intervención PPT logró una mayor respuesta en la reducción de triglicéridos (TG) y aumento del cHDL en relación con el grupo MED (TG: $-19 (\pm) 45$ y $-38 (\pm) 51$ mg/dL para MED y PPT, respectivamente. cHDL: $0,8 (\pm) 6,7$ y $3,6 (\pm) 8,5$ mg/dL, respectivamente). Otros marcadores como colesterol total, cLDL, índice de hígado graso y peso corporal también mejoraron con la intervención, pero sin diferencia significativa entre el grupo PPT y MED⁵. En forma interesante, los beneficios en el control glicémico de la intervención PPT se mantuvieron cuando se realizó un seguimiento a los participantes, a los 12 meses⁵.

Un aspecto significativo de la intervención PPT es que no impuso restricción calórica ni recomendó aumento de actividad física a los participantes, observándose solo una disminución promedio de 263 kcal/día respecto a la ingesta antes de la intervención⁵. Esta característica de la PPT podría ser beneficiosa para pacientes prediabéticos que presentan baja adherencia y/o mala tolerancia a regímenes hipocalóricos. En cuanto a composición de macronutrientes, el consumo promedio de carbohidratos aportó 20,4% de la energía consumida diariamente en la PPT, mientras que en la MED la cifra se elevó a 42,2%⁵. Esta marcada diferencia lleva a suponer que el mayor control glicémico de la PPT se logró a través de la restricción del consumo de carbohidratos y no a las características personalizadas del algoritmo PPT. Junto con reconocer esta limitación, los autores plantean que los datos muestran una baja correlación entre el consumo de carbohidratos y marcadores de control glicémico. Por ejemplo, para la HbA1c el coeficiente de Pearson fue $r = 0,274$. Además, los participantes con un consumo de similar de carbohidratos presentaban una variabilidad alta en los niveles de HbA1c (rango aproximado de 1,2%)⁵. Frente a esta limitación, futuros estudios deberían comparar la intervención PPT con otros regímenes que presenten mayor similitud en el consumo de macronutrientes.

Al margen de la contribución de la personalización versus la restricción de carbohidratos, la primera re-

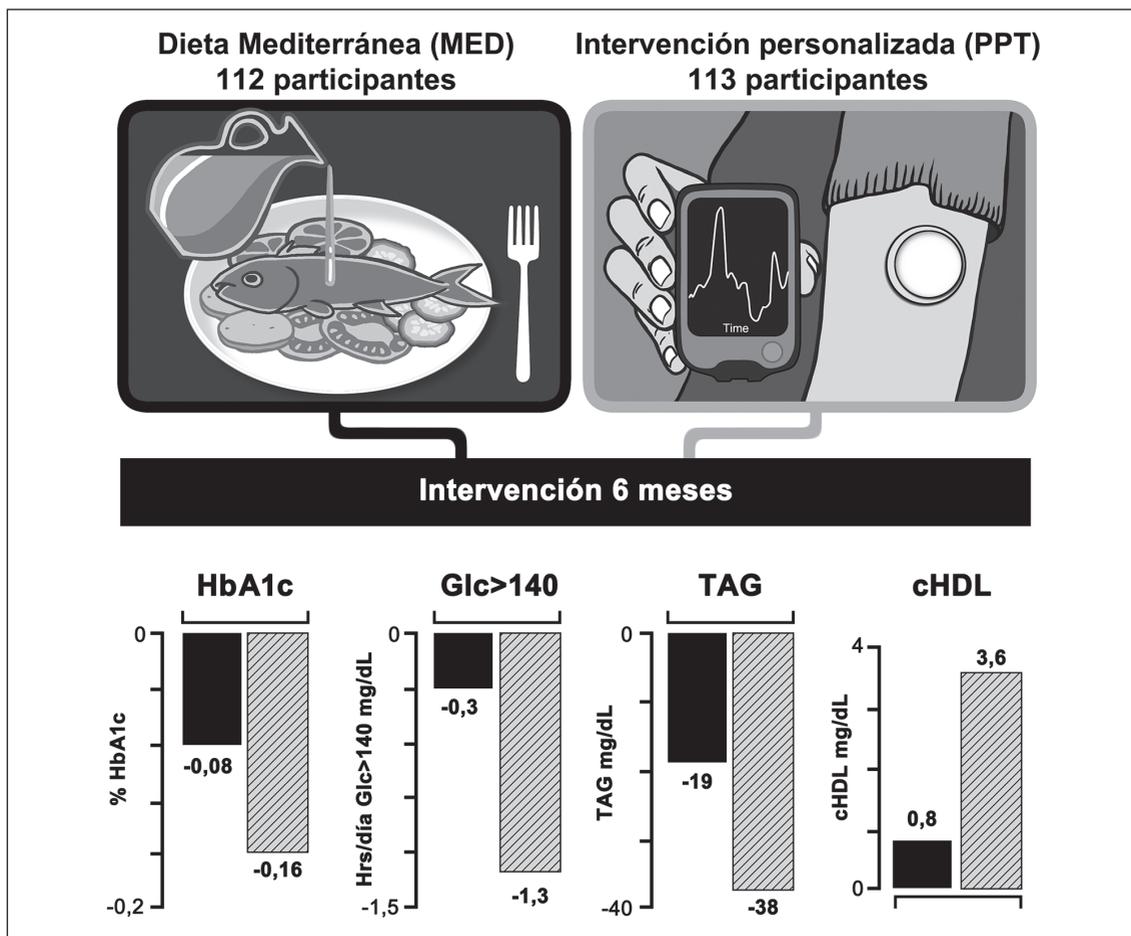


Figura 1. Infografía diseño experimental y resultados de Ben-Yacob et al. 2021. El esquema superior representa el diseño experimental del artículo publicado por Ben-Yacob et al. 2021. La figura de la izquierda representa una intervención con dieta mediterránea (MED) y la derecha representa una intervención personalizada basada en datos de un monitor continuo de glucosa insertado en el brazo de un individuo. Los respectivos resultados al finalizar una intervención de 6 meses se muestran en los gráficos inferiores (HbA1c: hemoglobina glicosilada, Glic > 140: horas diarias de glicemia sobre 140 mg/dL, TAG: triacilglicéridos, cHDL: colesterol de alta densidad). Barras negras: dieta mediterránea. Barras grises achuradas: intervención personalizada. Diseño y confección: Unidad de Apoyo Digital – Universidad Católica de la Santísima Concepción.

sulta novedosa ya que aprovecha tecnologías accesibles –como el monitoreo continuo de glucosa y la recolección de información en tiempo real mediante celulares– lo que permite obtener un gran volumen de datos para alimentar un algoritmo predictivo. Este enfoque podría ser replicado para estudiar la personalización de otros resultados de salud a través de parámetros fisiológicos para los que se cuente con un dispositivo de monitoreo continuo, como podrían ser los acelerómetros para medir actividad física o el Holter de presión. Sin embargo, aún existe una barrera económica para la aplicabilidad de la PPT, debido a los

costos de la secuenciación para la caracterización de la microbiota intestinal, disminuyendo la accesibilidad en un contexto clínico.

Marcelo Villagrán¹, Miquel Martorell², Fredy Díaz¹, Fanny Petermann-Rocha^{3,4}, Carlos Celis-Morales^{4,5}

¹Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile.

²Departamento de Nutrición y Dietética, Facultad de Farmacia, y Centro de Vida Saludable, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

³*Facultad de Medicina, Universidad Diego Portales, Santiago, Chile.*

⁴*BHF Cardiovascular Research Centre, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK.*

⁵*Human Performance Lab, Education, Physical Activity and Health Research Unit, University Católica del Maule, Talca, Chile.*

Referencias

1. MINSAL. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Ministerio de Salud, Chile. 2017; Disponible: http://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIME-ROS-RESULTADOS.pdf.
2. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich T, Mahajan A, Agarwala V, Gaulton K, et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*. 2016; 536 (7614): 41-7.
3. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board;

Food Forum. Challenges and Opportunities for Precision and Personalized Nutrition: Proceedings of a Workshop-in Brief. Washington (DC): National Academies Press (US); 2021 Dec 8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK575794/> doi: 10.17226/26407.

4. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell*. 2015; 163 (5): 1079-94.
5. Ben-Yacov O, Godneva A, Rein M, Shilo S, Kolobkov D, Koren N. Personalized Postprandial Glucose Response-Targeting Diet Versus Mediterranean Diet for Glycemic Control in Prediabetes. *Diabetes Care*. 2021; 44 (9): 1980-91.

Correspondencia a:

Carlos Celis-Morales

BHF Cardiovascular Research Centre, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK.