

18

Fecha de presentación: diciembre, 2021

Fecha de aceptación: enero, 2022

Fecha de publicación: marzo, 2022

MICROBIOTA INTESTINAL Y DIABETES

GUT MICROBIOTA AND DIABETES

Ronelsys Martínez Martínez¹

E-mail: ua.ronelsysmartinez@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2996-1249>

Carlos David Castañeda Guillot¹

E-mail: ua.carloscastaneda@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9925-5211>

Iván Pimienta Concepción¹

E-mail: ua.ivanpimienta@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7623-7499>

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ecuador.

Cita sugerida (APA, séptima edición)

Martínez Martínez, R., Castañeda Guillot, C. D., & Pimienta Concepción, I. (2022). Microbiota intestinal y diabetes. *Revista Universidad y Sociedad*, 14(2), 158-163.

RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica de alta prevalencia mundial que cursa con síndrome metabólico cuyos tipos principales son el 1 y 2, en los que se ha descrito asociación con la microbiota intestinal como presunto factor de su patogénesis. Objetivos: Analizar las alteraciones de la microbiota intestinal relacionadas con disbiosis y consecuencias en los mecanismos metabólicos que participan en la patogénesis de las diabetes tipo 1 y 2 y posibilidad de modulación de la microbiota mediante bioterapia con probióticos de próxima generación. Métodos: Se revisaron publicaciones en español e inglés en PubMed, Google Scholar, SciELO desde enero 2010 a agosto 2020, se usaron los términos microbiota intestinal, disbiosis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, obesidad y modulación microbiota intestinal. Resultados: Se actualizaron los criterios relacionados con la población bacteriana de la microbiota intestinal, disbiosis, mecanismos y repercusión en la diabetes tipo 1 y 2 en estudios experimentales en ratones y humanos e influencia en la patogénesis de ambas afecciones metabólicas y acerca de la modulación de la microbiota con probióticos de próxima generación para su regulación y prevención. Conclusiones: Se actualizan los argumentos relacionados con las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal, disbiosis y efectos como factores que intervienen en el desarrollo de la patogénesis de las diabetes tipo 1 y 2 y modulación bioterapéutica como futuro promisorio con probióticos de próxima generación en la regulación y prevención de los eventos metabólicos.

Palabras clave: Microbiota intestinal, disbiosis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y modulación microbiota intestinal.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease of high prevalence worldwide that presents with metabolic syndrome whose main types are 1 and 2, in which an association with the intestinal microbiota has been described as a presumed factor in its pathogenesis. Objectives: To analyze the alterations of the intestinal microbiota related to dysbiosis and consequences in the metabolic mechanisms involved in the pathogenesis of type 1 and 2 diabetes and the possibility of modulation of the microbiota by means of biotherapy with next generation probiotics. Methods: We reviewed publications in Spanish and English in PubMed, Google Scholar, SciELO from January 2010 to August 2020, using the terms gut microbiota, dysbiosis, type 1 diabetes, type 2 diabetes, obesity and gut microbiota modulation. Results: criteria related to the bacterial population of the gut microbiota, dysbiosis, mechanisms and impact on type 1 and 2 diabetes in experimental studies in mice and humans and influence on the pathogenesis of both metabolic conditions and about modulation of the microbiota with next generation probiotics for its regulation and prevention were updated. Conclusions: Arguments related to alterations in gut microbiota composition, dysbiosis and effects as factors involved in the development of the pathogenesis of type 1 and 2 diabetes and biotherapeutic modulation as a promising future with next generation probiotics in the regulation and prevention of metabolic events are updated.

Keywords: Gut microbiota, dysbiosis, type 1 diabetes, type 2 diabetes and gut microbiota modulation.

INTRODUCCIÓN

El tracto-gastrointestinal posee una compleja comunidad heterogénea de microorganismos comensales (microbioma) que participa en una serie de efectos beneficiosos para la digestión, en la producción de nutrientes, desintoxicación, protección contra agentes patógenos y en la regulación del sistema inmune (Tamburini, et al., 2016). La microbiota intestinal (MI) ha sido ampliamente estudiada en el nuevo milenio, está integrada por bacterias, virus, hongos y arqueas, en una proporción progresiva que aumenta en sentido distal, del duodeno al colon e intestino grueso, donde está localizada la mayor densidad bacteriana corporal., con 10 a 10 unidades formadoras de colonia por ml. La MI representa 10 veces más células bacterianas que las células humanas que residen en las superficies externas e internas del cuerpo humano (Velloso, et al., 2015).

Las técnicas modernas de biología molecular aplicadas al estudio de la comunidad microbiana del intestino han revelado el conocimiento sobre un importante número de bacterias que eran desconocidas (62%), no eran cultivables; mientras el 80% de las bacterias identificadas por la metodología metagenómica son consideradas no cultivables (Icaza-Chávez, 2013).

Está establecido que el desequilibrio de la MI interviene en la patogénesis de afecciones intestinales, como diarrea aguda infecciosa, diarrea asociada a antibiótico, entre las que sobresalen la causada por *Clostridium difficile*; intestino irritable, enterocolitis necrotizante y enfermedades inflamatorias del intestino, en especial la enfermedad de Crohn. Así mismo, en esta relación se han descrito enfermedades extraintestinales y sistémicas, como la obesidad y diabetes mellitus. Además, enfermedades del comportamiento mental (como el trastorno autista), enfermedades hepáticas (esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica), enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, enfermedad cardioateroesclerótica) y cáncer del tracto digestivo (Castañeda, 2018).

En la última década, se han realizado investigaciones en modelos animales y humanos con referencia a la participación de la MI, como un presunto factor de trascendencia relacionado con la patogenia de la diabetes mellitus (Aw & Fukuda, 2018), en el tipo 1 (DM1) (Rp, et al., 2018) y en el tipo 2 (DM2). Los estudios se han basado por las diferencias comparativas halladas entre individuos controles sanos con pacientes con DM1. Así mismo, estudios controlados en modelos de roedores han demostrado la asociación de la alteración de la MI expresada por disbiosis con la patogénesis de la DM1.

DESARROLLO

La diabetes es una enfermedad crónica de tipo metabólico. Hay dos tipos de esta enfermedad: tipo 1 y tipo 2 (Mora-Morales, 2004).

Tipo1: (DM1) es una enfermedad autoinmune crónica mediada por el sistema inmunológico de las células de los islotes de Langerhans del páncreas, las cuales ante su destrucción específica por reacción inmune no producen insulina, cuya ausencia determina los niveles de glucagón se eleven por encima de los valores normales, por lo que se requiere la administración de insulina desde su diagnóstico. Aparece habitualmente antes de los 20 años, en la infancia, adolescencia y adultos jóvenes, por lo que es llamada también diabetes juvenil. Es una enfermedad multifactorial relacionada con predisposición genética y factores ambientales (Velasco-Guzmán & Brena-Ramos, 2014).

Tipo 2: (DM2) es un trastorno metabólico relacionado con dos posibles causas: baja secreción de insulina, o bien la insulina no es utilizada de forma apropiada por los diferentes órganos. Los niveles de glucosa se elevan como consecuencia de la disfunción de la glucólisis. En general, la padecen personas de mediana edad, y en muchos casos está asociada a obesidad (Velasco-Guzmán & Brena-Ramos, 2014).

Varios factores están relacionados con el desarrollo de DM1, que incluye dieta, genoma y microbiota intestinal. Las alteraciones en la composición microbiana intestinal juegan un papel esencial en enfermedades, como insuficiencia cardíaca, enfermedad renal, obesidad y diabetes mellitus.⁵ Las variaciones por disminución o incremento de los distintos dominios y géneros que constituyen la MI en muestras de heces de pacientes con DM1 difieren en modelos animales y en humanos, como se mostró entre niños sanos y diabéticos (Knip & Siljander, 2016) (Tabla 1).

Los rasgos de diversidad y abundancia, estabilidad y conectividad de la MI están relacionados con la DM1. En esta dirección, los efectos de la disminución de la diversidad y desequilibrio de las proporciones de sus dominios influyen en el proceso de digestión, pues al existir limitaciones en su capacidad fisiológica, conlleva afectación en cantidad o diversidad en los productos resultados de los eventos de fermentación intestinal de la MI, que pueden ser causantes de enfermedades metabólicas, incluida la DM1 (Han, et al., 2018).

Las evidencias recientes reconocen el papel de la alteración de la MI como causa de disbiosis, la cual está muy asociada a la patogénesis del funcionamiento de la

insulina y DM1 (Han, et al., 2018; Abdellatif & Sarvetnick, 2019). Se ha postulado la influencia de la MI en la respuesta inmunológica innata y adaptativa, así como, la endotoxemia expresada por presencia de liposacáridos (LPS), componente de las membranas externas de las bacterias Gram negativas, que participa de manera importante en el incremento de las citocinas proinflamatorias y en la afectación de las células pancreáticas tipo beta, lo que puede conducir a diabetes. Por lo cual, se considera la DM1 un estado proinflamatorio mediado por células beta del páncreas, inducido por mecanismos inmunes por parte de los receptores Tipo Toll, que juegan un papel importante de protección contra agentes infecciosos, en donde los LPS son componentes del vínculo molecular entre la MI, la inflamación y DM1, resultando su paso a la circulación al igual que los ácidos grasos, por afectación de la barrera de la mucosa intestinal, cuyo epitelio actúa como importante filtro selectivo entre el medio externo y el organismo, que en condiciones de normalidad solo permite la traslocación a la circulación de agua, nutrientes y compuestos bioactivos. Así mismo, hay una mayor actuación por parte de los receptores Tipo Toll 4 (TLR4) con la producción de inflamación metabólica (Velloso, et al., 2015).

Los rasgos de diversidad y abundancia, estabilidad y conectividad de la MI están relacionados con la DM1. En esta dirección la disminución de la diversidad y proporciones de sus dominios influyen en el proceso de digestión, pues el existir limitaciones en su capacidad fisiológica, conlleva afectación en cantidad o diversidad de los productos resultados de los eventos de fermentación intestinal de la MI, que pueden ser causantes de enfermedades metabólicas, incluida la DM1 (Han, et al., 2018).

Es de interés destacar los resultados de la revisión de varios estudios comparativos de casos y controles en pacientes con DM, basados en la secuenciación del gen 16S de ARNr, que presumen la participación de la MI en la patogenia de la DM1 por cambios evidentes relacionados con alteración de la permeabilidad intestinal y la respuesta inmunológica, con disminución de la diversidad de la microbiota y un patrón de agrupamiento de la comunidad bacteriana significativamente distinto. 15 Figura 1. En DM1, entre los dominios no se arribó a conclusión efectiva, aunque era reducida la proporción de Firmicutes/Bacteroidetes (F/B), mientras que a nivel de género o especies se halló reducción marcada de *Clostridium* y *Prevotella* en comparación a los controles. Sin embargo, la proporción de *Bacteroides* y *Ruminococcus* predominante en los pacientes con DM1. fue más enriquecida. y la alteración reportada de *Bifidobacterium* y *Streptococcus* no fue concluyente (Mullaney, et al., 2018; Zhou, et al.,

2020) estos resultados plantean la necesidad de nuevos estudios con relación a la comprensión de la participación de los eventos de la MI en la DM1. En resumen, el perfil del microbiota se asoció a deterioro de la integridad epitelial, inflamación de bajo grado y respuesta autoinmune, lo que significa que las poblaciones bacterianas pueden contribuir en la patogenia de la DM1.

La evidencia sobre el papel de la dieta en alteraciones de la composición de la microbiota intestinal ha sido avalado en estudios en animales y humanos, pues la glutamina de la alimentación puede afectar la MI e influir eventualmente en la inmunidad intestinal (Han, et al., 2018).

Tabla 1. Cambios en microbiota intestinal de diferentes modelos animal y humano en DM1 o con riesgos para DM1.

Modelos	Cambios en microbiota intestinal
Ratas propensas a diabetes de cría biológica y resistentes a la cría biológica	Incremento de <i>Bacteroides</i> ratas
Idem	Disminución <i>Lactobacillus</i> , <i>Bryantella</i> , <i>Bifidobacterium</i> y <i>Turicibacter</i> . Incremento <i>Bacteroides</i> , <i>Eubacterium</i> y <i>Ruminococcus</i> .
16 niños con DM1 y 16 niños controles	Disminución Actinobacterias y niveles Firmicutes. Disminución rango de Firmicutes a Bacteroidetes. Incremento Bacteroidetes Disminución <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterias</i> , en relación grupos <i>Blautia coccoides</i> / <i>Eubacterium rectale</i> y <i>Prevotella</i> . Incremento <i>Clostridium</i> , <i>Bacteroides</i> y <i>Veillonella</i> .
4 casos y controles emparejados en niños	Disminución en Firmicutes. Incremento en Bacteroidetes

La DM2 es el tipo más común de diabetes determinado por factores clínicos, bioquímicos y metabólicos- Los trastornos metabólicos se definen por una combinación de obesidad (IMC ≥ 30 kg / m²) con hipertensión arterial; hiperglicemia en ayuna, triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) elevados. La obesidad es una condición determinante de enfermedades cardiovasculares y DM2, la cual se debe principalmente a la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad (Gurung, et al., 2020).

Los cambios en la biomasa y diversidad de la MI son reconocidos en la progresión de muchos trastornos metabólicos, La reducción de la diversidad daña la integridad celular de la mucosa intestinal, conlleva aumento de bacterias patógenas y aparición de disbiosis con incremento de la permeabilidad intestinal e inflamación crónica de bajo grado, expresión de cambios para remodelar las funciones de la barrera intestinal y las vías metabólicas y de señalización, eventos que influyen en la autoinmunidad mediada por células T y trastornos autoinmunes relacionados con la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2. Así mismo, la participación de los eventos en la MI se han asociado con la diabetes tipo 1 (Li, et al., 2020).

En la diabetes mellitus tipo 2 se ha reportado alteración en la diversidad de la MI con disminución significativa en diabéticos al comparar con los sujetos sanos. Varias investigaciones han referido bacterias como *Bifidobacterium* y *Akkermansia*, productoras de ácido butírico, eran significativamente reducidas, por otra parte, había incremento evidente de *Dorea* en los individuos diabéticos. Se ha especulado la disminución referida puede estar relacionada con DM2 como argumento a favor de la correlación entre el metabolismo microbiano intestinal y DM2 (Li, et al., 2020). Así mismo, se ha descrito la asociación entre la resistencia a la insulina y la producción de aminoácidos de cadena ramificada (AGCR) con producción de especies como *Prevotella copri* y *Bacteroides vulgaris*.

La integridad de la comunidad microbiana es una propiedad crucial de un ecosistema gastrointestinal saludable (Arora, et al., 2016). Las investigaciones realizadas en el último decenio acerca la afectación de la MI en la DM1, en modelos experimentales en ratones y en estudios controlados en humanos han aportado resultados de interés para su patogénesis, al reportar eventos relacionados con disbiosis, por expresión de alteraciones de la biomasa y diversidad por las diferencias en los dominios o phylums, géneros y especies de la microbiota, con divergencias en relación al individuo sano, con presencia de inflamación de bajo grado, afectación de la integridad del epitelio de la mucosa del intestino y translocación bacteriana, asociados a modificaciones de la respuesta inmune. Estos resultados de investigación apoyan la noción del impacto de la MI en el desarrollo de la DM1 al alterar la permeabilidad intestinal y respuesta inmune (Han, et al., 2018).

El estado inflamatorio crónico representa un vínculo importante entre la obesidad y la resistencia a la insulina. La disbiosis se considera un modulador de la autoinmunidad de las células pancreáticas en la progresión del proceso autoinmune hacia la destrucción de las células . Los estudios desarrollados han sido dirigidos a determinar las diferencias en la composición de las especies de

las bacterias del intestino y como los factores ambientales pueden predecir la evolución de un individuo hacia la obesidad y la diabetes mellitus incluso desde la infancia (Grigorescu & Dumitrascu, 2016).

Con anterioridad se han reportado una serie de enfermedades relacionadas con mecanismos de inmunidad y la MI, como sucede en la DM1, como las enfermedades inflamatorias intestinales, en especial la enfermedad de Crohn (Papa, et al., 2012), el eccema atópico, la urticaria crónica y el asma bronquial, lo cual avala el valor de las investigaciones sobre la participación de la MI en la patogenia de la DM1.

Hasta el presente se han obtenido suficientes evidencias acerca la noción del papel de la MI en la patogenia de enfermedades metabólicas, entre ellas en el desarrollo de la DM1 y DM2 por su impacto en la inflamación intestinal, su permeabilidad y la respuesta inmunológica. Estos resultados basados en la secuenciación del gen 16S ARN ribosómico representan un nuevo capítulo para fundamentar la asociación de nuevos tratamientos en la diabetes mediante manipulación de la microbiota con el uso de bioterapia, como probióticos, prebióticos y simbióticos, ante el reto de su focalización como potencial terapéutico (Han, et al., 2018).

Los denominados Probióticos de Próxima Generación (PPG) (Castañeda, 2019) son bacterias comensales, antes desconocidas, identificadas en los últimos 10 años en la MI humana, gracias al desarrollo novedoso de las técnicas recientes de biología molecular, basadas en la metodología metagenómica, para ser usadas en afecciones metabólicas y sistémicas, según los efectos reportados en estudios experimentales, no aplicados aún al humano, exponentes de un nuevo desafío para el tratamiento de enfermedades seleccionadas en concordancia las deficiencias precisadas en la especificidad de los hallazgos en la composición de la MI en las enfermedades requeridas, con un futuro promisorio en afecciones metabólicas y en resistencia a la insulina, como la obesidad y diabetes y otras como las enfermedades inflamatorias intestinales y el cáncer. Hasta el presente se han seleccionado candidatos de PPG para afecciones que cursan con síndrome metabólico, como la obesidad y DM. tipo 2, basado en evidencias experimentales de estudios de animales y humanos como ha resultado con *Akkermansia muciniphila*, pues su aumento se asocia a menor adiposidad y estado metabólico mejorado (Dao, et al., 2016).

CONCLUSIONES

La participación en la salud y en la enfermedad de la MI ha sido documentada en el humano en distintos estudios

realizados en los últimos años (Tamburini, et al., 2016; Castañeda, 2018). Entre estos, se han hecho evidente distintas condiciones que intervienen en el desarrollo de la DM1 y DM2, entre los que se destacan la dieta convencional, componentes de alimentos y hormonas. Así mismo, la composición, estabilidad y conectividad de la microbiota influyen en esta dirección, así como en la respuesta inmune del huésped.

En el contexto de los estudios desarrollados en años recientes en DM1 y DM2, ha resultado de interés la demostración de eventos de disbiosis de la microbiota, asociado a inflamación crónica de bajo grado con daño del epitelio de la mucosa intestinal, afectación de la permeabilidad intestinal y traslocación bacteriana, factores todos participantes en la patogénesis de diferentes entidades metabólicas y sistémicas relacionadas con alteraciones de la composición de la MI.

Los estudios realizados para conocer los rasgos específicos de la composición de las comunidades microbianas intestinales en DM1 y DM2 aún no son concluyentes, por lo que se requiere nuevas investigaciones para ser relacionadas con la patogenia de su desarrollo y para ser aplicada como una promisorio terapéutica preventiva y de regulación para las alteraciones de la MI con influencia en su fisiopatología, fundamentado con la bioterapia de los novedosos probióticos de próxima generación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdellatif, A. M., & Sarvetnick, N. E. (2019). Current understanding of the role of gut dysbiosis in type 1 diabetes. *Journal of diabetes*, 11(8), 632-644.
- Arora, T., & Bäckhed, F. (2016). The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives. *Journal of internal medicine*, 280(4), 339-349.
- Aw, W., & Fukuda, S. (2018). Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *Journal of diabetes investigation*, 9(1), 5-12.
- Castañeda Guillot, C. (2018). Microbiota intestinal y salud infantil. *Revista Cubana de Pediatría*, 90(1), 94-110.
- Castañeda, C. (2019). Probióticos de Nueva Generación. *Belice J Med*, 8(2), 26-32.
- Dao, M. C., Everard, A., Aron-Wisniewsky, J., Sokolovska, N., Prifti, E., Verger, E. O., ... & MICRO-Obes Consortium. (2016). *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*, 65(3), 426-436.
- Grigorescu, I., & Dumitrascu, D. L. (2016). Implication of gut microbiota in diabetes mellitus and obesity. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, 12(2), 206.
- Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D. B., Morgun, A., & Shulzhenko, N. (2020). Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*, 51.
- Han, H., Li, Y., Fang, J., Liu, G., Yin, J., Li, T., & Yin, Y. (2018). Gut microbiota and type 1 diabetes. *International journal of molecular sciences*, 19(4), 995.
- Icaza-Chávez, M. E. (2013). Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de gastroenterología de México*, 78(4), 240-248.
- Knip, M., & Siljander, H. (2016). The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(3), 154-167.
- Li, Q., Chang, Y., Zhang, K., Chen, H., Tao, S., & Zhang, Z. (2020). Implication of the gut microbiome composition of type 2 diabetic patients from northern China. *Scientific reports*, 10(1), 1-8.
- Mora-Morales, E. (2014). Estado actual de la diabetes mellitus en el mundo. *Acta médica costarricense*, 56(2), 44-46.
- Mullaney, J. A., Stephens, J. E., Costello, M. E., Fong, C., Geeling, B. E., Gavin, P. G., Wright, C. M., Spector, T. D., Brown, M. A., & Hamilton-Williams, E. E. (2018). Type 1 diabetes susceptibility alleles are associated with distinct alterations in the gut microbiota. *Microbiome*, 6(1), 1-16.
- Papa, E., Docktor, M., Smillie, C., Weber, S., Preheim, S. P., Gevers, D., Giannoukos, G., Ciulla, D., Tabbaa, D., Ingram, J., Schauer, D. B., Ward, D. V., Korzenik, J. R., Xavier, R. J., Bousvaros, A., & Alm, E. J. (2012). Non-invasive mapping of the gastrointestinal microbiota identifies children with inflammatory bowel disease. *PLoS one*, 7(6).
- Rp, J., Vijayasimha, M., & Pk, P. (2018). Gut microbiota and diabetes mellitus-An interlinkage. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(1), 13-16.
- Tamburini, S., Shen, N., Wu, H. C., & Clemente, J. C. (2016). The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nature medicine*, 22(7), 713-722.
- Velasco-Guzmán, B. J., & Brena-Ramos, V. M. (2014). Diabetes Mellitus Tipo 2: epidemiología y emergencia en salud. *Revista Salud y Administración*, 1(2), 11-16.
- Velloso, L. A., Folli, F., & Saad, M. J. (2015). TLR4 at the crossroads of nutrients, gut microbiota, and metabolic inflammation. *Endocrine reviews*, 36(3), 245-271.

Zhou, H., Zhao, X., Sun, L., Liu, Y., Lv, Y., Gang, X., & Wang, G. (2020). Gut microbiota profile in patients with type 1 diabetes based on 16S rRNA gene sequencing: a systematic review. *Disease Markers*.