
EL ROL DE LOS PROBIÓTICOS Y LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES M. TIPO 2

Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud

Autor / a: M^a Berta Barros Mosquera

Director/a: Begoña Manuel Keenoy

Marzo - Junio 2018



Esta obra está sujeta a la licencia Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional de Creative Commons.

Para ver una copia de esta licencia, visite

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Índice

Resumen	4
1. Introducción	5-6
2. Objetivos	6
2.1 Objetivo general	6
2.2 Objetivos específicos	6
3. Metodología	6-8
3.1 Tipo de estudio	6
3.2 Criterios de selección de los estudios	7
3.3 Estrategia de búsqueda	7
3.4 Sistema de lectura crítica utilizado	8
4. Resultados	9-27
4.1 Microbiota Intestinal: composición y evolución a lo largo de la vida	10-12
4.2 Microbiota y Diabetes Mellitus tipo 2	12-13
4.3 Mecanismos por los que la microbiota intestinal influyen en el desarrollo de la Diabetes Mellitus tipo 2.....	13-19
4.4 Modulación de la microbiota intestinal: dieta, probióticos y prebióticos	19-28
5. Discusión	27-30
6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación	31
7. Conclusiones	32
8. Bibliografía	33-36

Resumen

La Diabetes Mellitus tipo 2 constituye un problema de salud público, cuya prevalencia va en aumento. La Organización Mundial de la Salud alertó que 422 millones de adultos en todo el mundo tenían Diabetes Mellitus tipo 2 en el 2014.

Estudios recientes indican que la alteración de la población de microorganismos residentes en el intestino, conocida como microbiota intestinal, se asocia con el desarrollo de la Diabetes Mellitus Tipo 2 y la resistencia a la insulina. Se ha demostrado que la composición de la microbiota intestinal es distinta, tanto en ratones como en humanos, en comparación entre el grupo de los sanos y el grupo de los que padecen Diabetes Mellitus tipo 2.

En esta revisión se recopilan los resultados de estudios científicos que respaldan esta teoría. Demostrando una relación entre la alteración de la microbiota intestinal y el aumento de procesos inflamatorios relacionados con el desarrollo de la Diabetes Mellitus tipo 2. Además se ha observado que la ingesta de prebióticos y probióticos, tanto en suplementos como en la dieta, ayudan a modular la composición de la microbiota intestinal, disminuyendo así la resistencia a la insulina y los procesos inflamatorios.

Por lo que resulta interesante continuar investigando sobre esta línea para obtener datos más contundentes. Y poder establecer así, como estrategia terapéutica, la modulación de la microbiota intestinal en la prevención y tratamiento de la Diabetes tipos 2.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 2, Microbiota Intestinal, Prebióticos, Probióticos, Resistencia a la insulina.

Abstract

Diabetes Mellitus type 2 is a public health problem, whose prevalence is increasing. The World Health Organization warned that 422 million adults worldwide had Type 2 Diabetes Mellitus in 2014.

Recent studies indicate that the alteration of the population of microorganisms resident in the intestine, known as intestinal microbiota, is associated with the development of Type 2 Diabetes Mellitus and insulin resistance. It has been shown that the composition of the intestinal microbiota is different, both in mice and in humans, compared to healthy and those suffering from type 2 Diabetes Mellitus.

In this review we compile the results of scientific studies that support this theory. Demonstrating a relationship between the alteration of the intestinal microbiota and the increase of inflammatory processes related to the development of Type 2 Diabetes Mellitus. It has also been observed that the intake of prebiotics and probiotics, both in supplements and in the diet, help to modulate the composition of the gut microbiota, thus decreasing insulin resistance and inflammatory processes.

So it is interesting to continue researching this line to obtain more conclusive data. And to establish, as a therapeutic strategy, the modulation of the intestinal microbiota in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus.

Key Words: Type 2 Diabetes Mellitus, Gut Microbiota, Prebiotics, Probiotics, Insulin Resistance

1) Introducción

La diabetes mellitus se trata de una enfermedad metabólica crónica que se desencadena cuando el cuerpo no produce suficiente insulina (Diabetes M. tipo 1), o cuando el organismo no puede utilizar con eficacia la insulina que produce (Diabetes M. tipo 2) (1).

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), representa la mayoría de los casos mundiales. Se calcula que en los países de altos ingresos, entre un 87% y un 91% del total de personas con diabetes tienen DM2;(2) y hasta hace poco ésta sólo se observaba en adultos, pero en la actualidad está empezando a manifestarse en niños, según informa la Organización Mundial de la Salud (OMS). (3)

Si no se trata de manera adecuada, la diabetes puede derivar en complicaciones de mayor repercusión como: insuficiencia renal, ceguera, amputación de miembros inferiores, empeorando así la calidad de vida de la gente que la padece.

Según las estimaciones del informe de la OMS, 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en el 2014. La prevalencia mundial de la diabetes casi se ha duplicado desde 1980, pues ha pasado del 4'7 % al 8'5% en la población adulta (3). Se estima que estas cifras vayan en aumento; según el informe de la Federación Internacional de Diabetes, se prevé que en el 2045, el 9'9% de la población (entre 20 y 79 años) padecerá DM, esto es 628' 6 millones de personas (2). En España 5,3 millones de adultos tenían diabetes en 2013, es decir un 13,8% de la población.(4)

Esto supone una carga económica importante, tanto para las personas que las padecen, como para el sistema de salud de los países. En nuestro país, los costes directos de la diabetes ascienden a 5.809 millones de € anuales, de los cuales 2.143 millones son debidos a las complicaciones de la enfermedad. (5)

En consecuencia, resulta necesario establecer estrategias dirigidas a la prevención y control de la DM2.

Tal como hemos visto, la DM2 representa el tipo de diabetes más frecuente. Hasta el momento, las estrategias de prevención de ésta, están principalmente centradas en el control de los factores de riesgo modificables, esto es, tratando de disminuir la obesidad, la mala alimentación, la falta de actividad física y el tabaquismo.

Pero recientes estudios, se dirigen hacia un nuevo campo de actuación para la prevención y control de la misma, a través del estudio del papel de la microbiota intestinal en relación con el desarrollo de dicha patología. (6)

La microbiota intestinal es la comunidad de microorganismos vivos residentes en el intestino humano. La cifra de microorganismos que aquí habita se eleva a 10^{12} - 10^{14} . (7) Conteniendo entre 100 y 150 veces más genes que el propio genoma humano. La mayoría de estos microorganismos son bacterias, de éstas los Firmicutes constituyen entre el 60-80% de las bacterias intestinales.(8)

La composición de la microbiota intestinal, a pesar de tener una influencia genética, varía a lo largo de la vida. Se cree que factores como la dieta, la ingesta de fármacos o el mismo hábito intestinal, así como la edad, serían determinantes en la composición de la flora fecal. (8)

La microbiota intestinal desempeña funciones estructurales, histológicas y tiene un papel importante en el mantenimiento de la salud, debido a su función en el metabolismo, incluida la síntesis de aminoácidos, la absorción de grasas alimenticias y vitaminas liposolubles, producción de algunas vitaminas (Vit B y K), además, influye en la prevención de la colonización patógena y la composición de ácidos biliares convertidos, y extracción de energía procedente de la fibra dietética.

Un desequilibrio en la microbiota, es decir, una disbiosis, puede predisponer a enfermedades como fenómenos autoinmunes, alergias, síndrome de intestino irritable, cáncer de colón, y síndrome metabólico, entre otros.(9)

Estudios recientes nos muestran que, los prebióticos y los probióticos, tienen un impacto positivo frente a la reducción de obesidad y disminución de la insulinoresistencia. Ambos interfieren en la homeostasis de la glucosa, ya que disminuyen la resistencia a la insulina, la glucemia en ayunas y el nivel de HbA1c, además de la homeostasis lipídica, y la inflamación. Por ello constituyen una estrategia eficaz en la modulación de la comunidad bacteriana, convirtiéndose así, en un nuevo enfoque terapéutico para hacer frente al síndrome metabólico (obesidad, HTA, glucemia elevada...), y a la DM2, entre otros. (10)(11).

En este trabajo trataré de revisar y analizar si la ingesta, en la dieta o a través de suplementos, de pre y probióticos, es realmente beneficiosa para la prevención y

control de la DM2, debido a la modificación que estos producen en la microbiota intestinal.

Surgen así, las siguientes **hipótesis de trabajo**:

- ¿Cuáles son las diferencias entre la microbiota de individuos sanos, individuos a riesgo e individuos con DM tipo 2?
- ¿Cómo podemos modificar la dieta para conseguir un mejor equilibrio entre géneros de microbiota?
- ¿Modificar la microbiota intestinal mediante la ingesta de prebióticos y probióticos es beneficioso para prevenir o controlar la DM2 en adultos?
- ¿Qué recomendaciones se pueden dar a individuos con riesgo de desarrollar la enfermedad y a individuos con DM 2?

2) Objetivos

2.1 Objetivo general

El objetivo general de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica, para tratar de analizar los estudios que relacionan la ingesta de prebióticos y probióticos, con la prevención y control de la DM2 en adultos, por medio de la modulación de la microbiota intestinal.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar las diferencias que existen entre la microbiota de individuos sanos, individuos a riesgo e individuos con DM2.
- Analizar como es el mecanismo de actuación de la dieta y probióticos en la microbiota intestinal, como factor de prevención de la DM2.
- Indagar si es suficiente con adaptar la dieta, o es necesario ingerir suplementos de probióticos para lograr un equilibrio entre géneros de microbiota.
- Conocer la cantidad y tipo de probióticos que ejerce una acción significativamente beneficiosa en el control y prevención de la DM2.
- Describir que recomendaciones se pueden dar a individuos con riesgo de desarrollar la enfermedad, y a individuos con DM2.

3) Metodología

3.1 Tipo de estudio

Para el desarrollo del presente trabajo se ha llevado a cabo una *Revisión Bibliográfica*, a través de la cual se ha analizado la información presente en los

artículos originales (ECA), Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis publicados hasta el momento actual (mayo 2018) en las distintas bases de datos expuestas:

Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) ,

Google Scholar (<https://scholar.google.es/>) ,

Sciencedirect. (<https://www.sciencedirect.com/>).

3.2 Criterios de selección de los estudios

Como criterios de selección de los artículos se han tenido en cuenta los siguientes:

- *Criterios de inclusión:* se incluyeron los artículos relacionados con la DM 2, los artículos realizados tanto en animales como en humanos, y en cuanto a estos últimos el período de edad incluido es de mayores de 18 hasta 99 años.
- *Criterios de exclusión:* se consideró excluir los artículos relacionados con pacientes con DM1, así como los relacionados con la Diabetes Gestacional, además de no tener en cuenta los estudios realizados en pacientes menores de 18 años.

3.3 Estrategia de búsqueda

En cuanto a la estrategia de búsqueda llevada a cabo es la que se muestra a continuación:

La búsqueda se realizó en los idiomas español e inglés. Las palabras clave y/o MESH utilizadas fueron:

Diabetes Mellitus tipo 2, Microbioma Intestinal, Microbioma Humano, Prebióticos, Probióticos, Resistencia a la insulina. Type 2 Diabetes Mellitus, Gut Microbiota, Human Microbiome, Prebiotics, Probiotics, Insulin Resistance.

Se realizó búsqueda en las Bases de Datos nombradas anteriormente con los términos MESH anteriormente citados, y los booleanos OR y AND:

Type II Diabetes **OR** Insulin Resistance **AND** Gut Microbiota **OR** Human Microbiome **AND** Probiotics **AND** Prebiotics

3.4 Sistema de lectura crítica utilizado

En total, eliminando los artículos que no cumplen los criterios de inclusión y exclusión, a los que no se ha tenido acceso, y los duplicados se han seleccionado 34 artículos, que exponen una relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de la DM2, así como la modulación de la microbiota por medio de prebióticos y

probióticos en relación con el control del desarrollo de dicha enfermedad. Los artículos seleccionados fueron:

- En Pudmed se han seleccionado 22 artículos.
- En Google Scholar se han seleccionado 9 artículos.
- En Scienedirect se han seleccionado 3 artículos.

4) Resultados

4.1 Microbiota Intestinal: composición y evolución a lo largo de la vida:

4.1.1 Composición de la Microbiota.

Como se ha comentado el término Microbiota Intestinal hace referencia al *conjunto de microorganismos residentes en el intestino*. (12) Esto es, el intestino alberga trillones de microorganismos, más de 10¹⁴ bacterias (en su mayoría anaeróbicas) pertenecientes a 1000 especies, y una minoría de virus, hongos y células eucariotas.(13) Éstos están distribuidos a lo largo del tracto gastrointestinal, pero principalmente se encuentran en el colon (10¹⁰⁻¹² unidades formadoras de colonias (ufc/mL). (14)

El genoma colectivo de esta microbiota intestinal (llamado microbioma) tiene más de 5 millones de genes, es decir, 150 veces más que el propio genoma humano. (12)

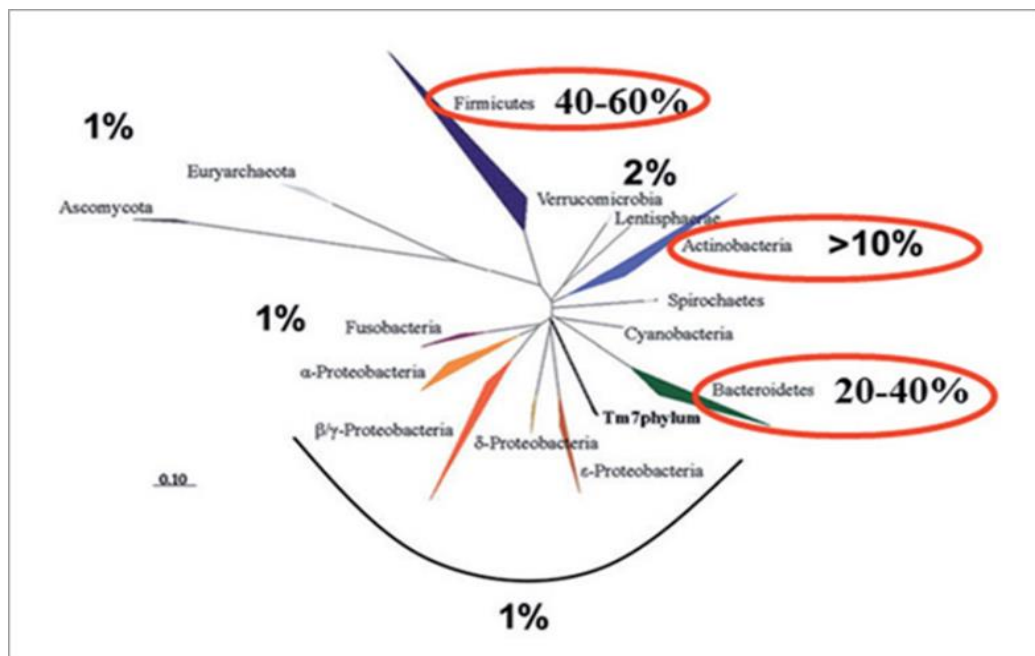
4.1.2 Microbiota Intestinal: Evolución a lo largo de la vida.

La colonización del aparato digestivo del ser humano, hasta hace poco tiempo se consideraba que empezaba en el momento del parto, a través del contacto del recién nacido con la microbiota vaginal y la propia de la zona perineal. En la actualidad, la comunidad científica internacional considera que hay exposición intraútero a microorganismos maternos (15), produciéndose ésta, a través del torrente sanguíneo de la madre, por el cual se transportarían los primeros microorganismos al intestino del feto. (12)

A partir del momento del parto la constitución de la microbiota va a depender de la alimentación del niño: los primeros meses si el niño es alimentado con la leche materna se promueve el establecimiento de los lactobacilos y bifidobacterias, y si el niño es alimentado con fórmulas artificiales, contará con una microbiota más compleja formada por Enterobacterias y Enterococcus (15). A partir de los 5-6 meses

inicio de ingesta de frutas (lo que favorece la colonización de Firmicutes), con la incorporación de las verduras a la dieta se promueve la colonización por los Bacteroidetes y finalmente cuando se incorporan el resto de los alimentos a la dieta, surge la colonización por Escherichia Coli y otras Proteobacterias, de modo que a partir de los dos años ya estaría asentada una microbiota intestinal madura y compensada.(16) En la etapa adulta, esta microbiota es más heterogénea que en sus inicios, estando constituida por: Gram negativos: Bacteroidetes (22-40%), Proteobacteria (1%); y Gram positivos: Actinobacteria (>10%) y Firmicutes (40-60%) distribuidos a lo largo del intestino. (14) (Fig. 1).

Fig. 1: Gotteland M. (14) **Los principales filos bacterianos que entran en la composición de la microbiota intestinal en el ser humano.**



4.1.3 Cambios en la composición de la microbiota.

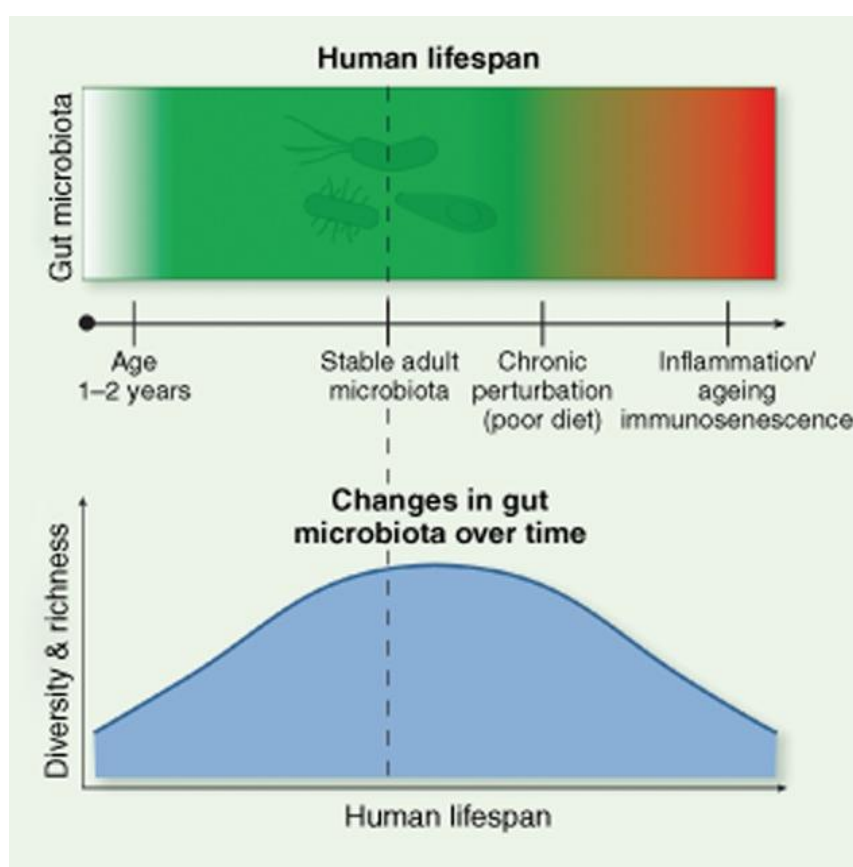
Ahora bien, resulta importante destacar, que la microbiota intestinal no es una entidad fija, sino que su constitución se ve condicionada por una serie de variables como la etnia, la familia, la edad, la zona geográfica en la que residen, la dieta, la ingesta de fármacos, viajes, o el mismo hábito deposicional, que la hacen variar a lo largo del tiempo y establece diferencias entre individuos. (8) (fig.2)

A pesar de los estímulos externos continuos, la composición de una microbiota intestinal humana se mantiene estable con el tiempo en adultos sanos. Y aunque existe una gran variabilidad entre individuos, en términos de taxonomía bacteriana, el perfil genético funcional expresado por la comunidad bacteriana es bastante

similar entre individuos sanos. Esto es importante para definir un ecosistema bacteriano sano.(8)

Cuando se produce un “desequilibrio en la composición bacteriana de un nicho ecológico en comparación con el patrón considerado normal o sano” hablamos de disbiosis.(8)

Fig. 2. La microbiota intestinal durante la vida humana. Peterson CP et al (17). Sobre los 2-3 años de vida, la microbiota intestinal sufre cambios dinámicos en los que se establecen comunidades altamente adaptadas que dan como resultado un microbioma sano en estado de homeostasis.



4.1.4. Factores con impacto sobre la microbiota.

Los factores ambientales como la ingesta sostenida de una dieta alta en grasas y alta en carbohidratos podrían conducir a la microbiota intestinal a un estado de disbiosis que puede influir en el desarrollo de enfermedades como la obesidad, la diabetes y el cáncer colorrectal.

Del mismo modo, la microbiota intestinal anciana puede degenerar en un estado de disbiosis que produce una inflamación crónica (inflamación) y función inmune reducida (inmunosenescencia).

4.2 Microbiota y Diabetes Mellitus tipo 2: Diferencias en la composición.

El desequilibrio de este ecosistema bacteriano (disbiosis) se puede observar en los individuos con patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad, DM2 o colitis pseudomembranosa. (8)(17) Esta asociación (patología y disbiosis) no necesariamente representa la causalidad pudiendo ser la alteración de los microorganismos la causa inicial de la propia enfermedad. (18)

De hecho en lo que respecta a su implicación en el desarrollo de insulinoresistencia y DM2, estudios recientes basados en la secuenciación de genes ARN 16S a gran escala, y técnicas más limitadas basadas en PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR) y la hibridación fluorescente in situ (FISH), han demostrado una relación entre la composición de la microbiota intestinal y el desarrollo de enfermedades. (19)

Los estudios mostraron que los pacientes con DM2 una reducción de bacterias productoras de butirato (*Roseburia* y *Faecalibacterium Praunitzii*) y un aumento de patógenos oportunistas como *Bacteroides caccae*, *Clostridia* y *Escherichia coli* en comparación con las personas sanas.(19)

Larsen et al. en su estudio en 36 daneses, compararon la composición de la microbiota fecal en adultos con DM2 con adultos sin diabetes y observaron que las proporciones de Bacteroidetes a Firmicutes se asoció significativamente con la reducción a la tolerancia a la glucosa. Es decir, la presencia de DM2 se correlacionó con cifras mantenidas de Proteobacteria, y concentraciones ligeramente disminuidas de Firmicutes, en especial de la clase *Clostridia*, en comparación con los individuos sanos. (20)

En general se han observado los siguientes cambios en la microbiota intestinal de los pacientes con DM2: descenso de bacterias productoras de butirato (*Roseburia intestinalis*, y *F. Prausnitzii*), aumento de *Lactobacillus gasseria*, *Streptococcus mutans*, y ciertos *Clostridium*, mayor porcentaje de Proteobacterias y un aumento de la expresión de genes en la microbiota relacionados con el estrés oxidativo y la inflamación, en comparación con personas sin diabetes.(21)

4.3 Mecanismos por los que la microbiota intestinal influye en el desarrollo de la Diabetes Mellitus Tipo 2.

Son varios los mecanismos que se proponen, en los numerosos estudios, para explicar cuál es la influencia de la microbiota intestinal sobre la resistencia a la insulina y su implicación en el desarrollo de DM2.

A continuación se muestran los que tienen mayor relevancia en la literatura. (21).

4.3.1 Incremento en la endotoxemia metabólica y su relación con la Diabetes Mellitus Tipo 2.

Como ya hemos comentado los dos phyla más frecuentes en la microbiota intestinal son los Firmicutes (Gram Positivo) y Bacteroidetes (Gram negativo).

Estos últimos tienen en su membrana externa lipopolisacáridos (LPS), que son una gran molécula formada por un lípido y un polisacárido. (23). El LPS intestinal puede llegar al torrente sanguíneo por un aumento de la permeabilidad de la pared intestinal y es transportado en plasma generalmente unido a los quilomicrones.(24) (25)

Una vez que el LPS llega al plasma el sistema inmune innato detecta los LPS debido a que estos se unen al receptor específico CD14/TLR4 presente en los macrófagos y produce un incremento de moléculas proinflamatorias. Es decir, se produce un exceso en la producción de citocinas como IL-6, IL-8 (interleucina-6 y 8) o factor de necrosis tumoral (TNF α), que dificultan la interacción de la insulina con su receptor y contribuyen a la resistencia de la insulina y a la diabetes.(22)(25)(26)

Numerosos estudios, refuerzan el papel de la ingesta de grasa en el desarrollo de endotoxemia metabólica, entre ellos Cani et al (27) mostraron en su estudio en animales que una dieta rica en grasas en ratones alteró significativamente la composición de la microbiota intestinal, observándose una alteración en la permeabilidad de la pared intestinal lo que desencadenó un aumento de LPS en plasma, y posteriormente a una endotoxemia metabólica. Además se observó una disminución de bacterias *Bifidobacterium* spp, relacionado con bacterias *Bacteroides* y *Eubacterium rectale-Clostridium coccoides*

Con respecto a esto, Cani et al (27) demostraron que la endotoxemia metabólica crónica inducida por infusión subcutánea crónica de LPS induce significativamente a la insulinoresistencia.

También se cuenta en la actualidad con estudios llevados en humanos, Musso G et al. (28) muestran en su artículo un estudio realizado en el que se comparó los efectos de una dieta isocalórica rica en glucosa, grasa saturada (crema) y zumo de naranja con el desarrollo de la endotoxemia plasmática, marcadores oxidativos e inflamatorios en sujetos sanos. Concluyendo que la expresión TLR-4 aumentó sólo después de la ingesta de dieta rica en grasa, relacionando pues los marcadores inflamatorios con la comida rica en grasa en sujetos sanos.

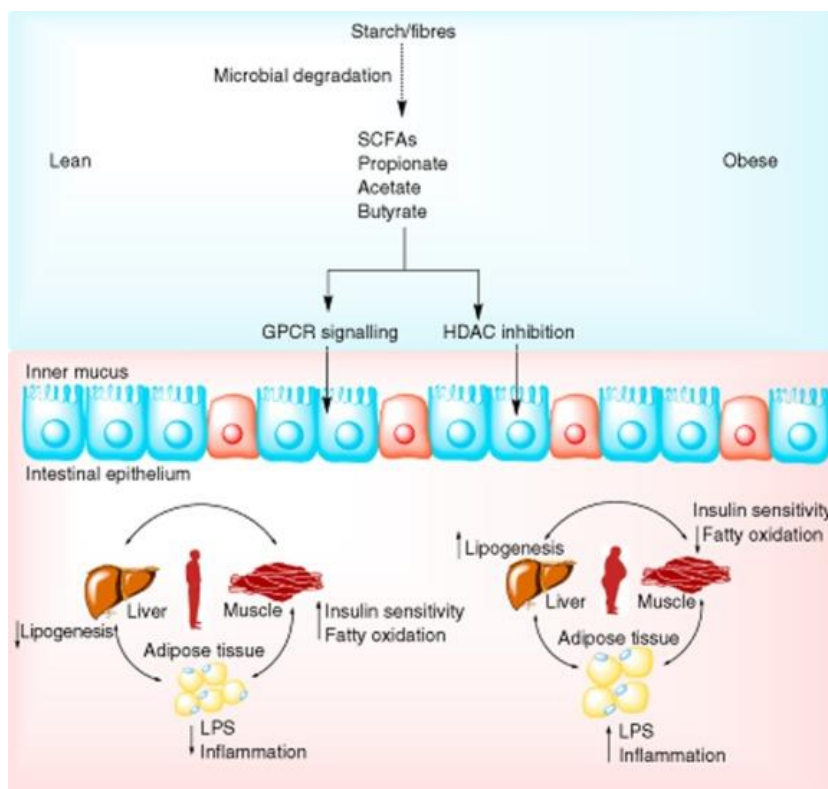
Esto sugiere que la endotoxemia metabólica crónica induce obesidad, resistencia a la insulina y DM2. (21)(29)

4.3.2 El papel de los ácidos grasos de cadena corta en relación con la Diabetes Mellitus tipo 2.

El efecto de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en la sensibilidad a la insulina y el metabolismo energético está ampliamente aceptado. Estos AGCC son principalmente el butirato, el acetato y el propionato.(30)

Estos metabolitos son producidos por las bacterias intestinales al fermentar la fibra (hidratos de carbono no digerible), y se absorben en el intestino, donde sobre todo el butirato proporciona energía a las células epiteliales (el 70% del consumo de oxígeno en los colonocitos aislados se debe a la oxidación del butirato) y contribuye de forma muy importante a disminuir la permeabilidad intestinal.(12) El acetato es un precursor de colesterol o ácidos grasos y el propionato es un sustrato gluconeogénico y lipogénico.(23) (Fig. 3)

Fig. 3 Udayappan SD et al. (31). **El papel de los ácidos grasos de cadena corta en la microbiota intestinal sobre el metabolismo humano.**



Varios estudios han sugerido que (30) los efectos de los AGCC están mediados por un receptor que se acopla a la proteína G 43 y 41 (GPR 43 y GPR41). El acetato se activa de manera preferencial GPR43 in vitro, el butirato muestra un potente efecto sobre GPR41, y el propionato es selectivo tanto para GPR41 como para GPR43. La

unión de los AGCC a las proteínas GPR 43 y GPR 41 aumenta los niveles plasmáticos del péptido-1 que es similar al glucagon (GLP-1) y del péptido YY (PYY), el cual conduce a una mejor homeóstasis de glucosa y reducción del apetito.(29)

4.3.3 Sistema endocannabinoide y su implicación en el desarrollo de la Diabetes Mellitus tipo 2.

Las investigaciones realizadas en la última década confirmaron que el sistema Endocannabinoide (ECB) es un sistema de señalización clave involucrado en la regulación del metabolismo y la homeostasis calórica.

El ECB está compuesto de lípidos endógenos que activan receptores acoplados a proteínas G específicas denominadas cannabinoides receptores 1 y 2 (CB1R y CB2R). Los endocannabinoides mejor descritos son anandamida (AEA) y 2-arachidonoylglycerol (2-AG), los cuales están presentes en varias zonas del cuerpo. Los niveles tisulares de endocannabinoides dependen del equilibrio entre la síntesis y la degradación de los mismos, y una disfunción en estos puede desencadenar enfermedades como la diabetes.(32)

La microbiota intestinal modula la expresión del sistema ECB del intestino, ya que controla la permeabilidad intestinal y los niveles plasmáticos de LPS a través del receptor CB1.

Algunos estudios en animales mostraron que el bloqueo del receptor CB1 en ratones obesos mejora la función de la barrera intestinal mediante una mayor distribución y localización de proteínas de membrana celular (ZO-1 y ocludina). Esto demuestra que el sistema ECB modula la permeabilidad intestinal a través de la localización y distribución de dichas proteínas.(27)

Por otro lado, algunos estudios sugieren que el sistema ECB modula también la homeostasis de la glucosa a través de la interacción de los receptores CB1 y CB2, ya que han demostrado que la activación del receptor cannabinoide CB2 mejora la tolerancia a la glucosa en ratas, y que el bloqueo del receptor CB1 imita los efectos agonistas del receptor CB2. (32) **(Fig.4)**

Fig. 4. Microbiota intestinal y control de la barrera intestinal y la endotoxemia metabólica.

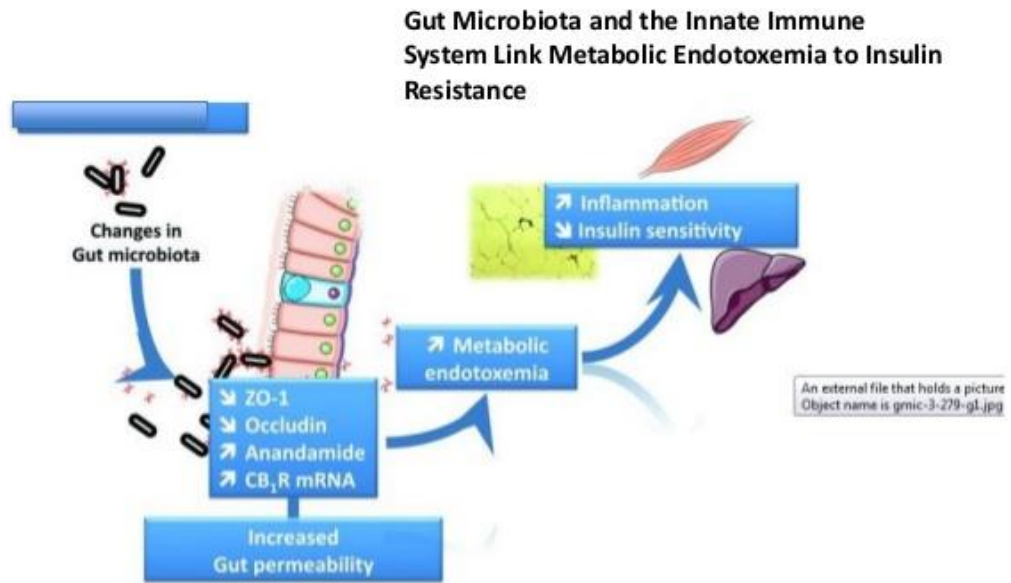


Figura 4 . Cani P. et al (32) La microbiota intestinal controla la función de la barrera intestinal y el inicio de la endotoxemia metabólica. La obesidad inducida por la dieta y genética (ob / ob o db / db ratones) se asocia con cambios en la composición de la microbiota intestinal. Esto lleva a la alteración de la función de barrera intestinal a través de varios mecanismos, incluyendo una distribución alterada de las proteínas de unión estrecha ZO-1 y Occludin y un tono aumentado del sistema eCB con una mayor expresión de anandamida y CB1R. Estos fenómenos promueven la endotoxemia metabólica e inician el desarrollo de la inflamación de bajo grado y resistencia a la insulina en el hígado, músculos y tejido adiposo.

4.3.4 Influencia de los ácidos biliares secundarios en el desarrollo de la

Diabetes Mellitus Tipo 2

Los ácidos biliares primarios, sintetizados por el hígado y liberados a la bilis, pasan al intestino delgado donde por acción de las enzimas de las bacterias intestinales (principalmente Firmicutes) se transforman en ácidos biliares secundarios. Estos últimos parece que desarrollan un papel importante en la sensibilización a la insulina, encontrándose en menor proporción en los individuos con DM2 que en los individuos sanos.(11)

Por otro lado los ácidos biliares actúan como moléculas de señalización a través de la activación del Receptor Nuclear Farnesoide X (FXR) y el receptor de membrana Takeda G protein-coupled receptor 5 (TGR5). Tanto FXR como TGR5 están implicados en la modulación de la homeostasis de la glucosa regulando los niveles de glucosa en sangre, ya que TGR5 (se une a los ácidos biliares secundarios) promueve la homeostasis de la glucosa, mientras que FXR (activado por los ácidos biliares primarios) disminuye la sensibilidad a la insulina. (31)(32)

Y a nivel de las células intestinales L del íleon distal y del colon parecen mejorar el metabolismo de la glucosa estimulando la producción de Péptidos como GLP1 y promoviendo la secreción de insulina. (22)(11)

4.3.5 Influencia del tratamiento antibiótico en la modulación de la microbiota intestinal y desarrollo de Diabetes Mellitus Tipo 2.

El impacto de los antibióticos en la microbiota intestinal está ampliamente reconocido. Algunos estudios mostraron que un tratamiento de 5 días con antibióticos orales modificó la microbiota intestinal humana hasta 4 semanas después (momento en el cual volvió a su composición inicial), pero algunas de las comunidades bacterianas no se recuperaron hasta pasados 6 meses.(33)

La evidencia científica ha demostrado que el uso de la terapia antibiótica de amplio espectro en ratones, mejoró el metabolismo alterado por la obesidad y/o dietas altas en grasas al modificar el perfil de la microbiota intestinal. (26)

Los estudios sugieren que los antibióticos producen una reducción en los niveles circulantes de LPS, lo que atenúa la inflamación y mejora la resistencia a la insulina inducida por la obesidad en el hígado, los músculos y el tejido adiposo. (23)

En un estudio con animales en el que durante dos semanas se trató a los ratones ob/ob con norfloxacin y ampicilina, se observó que los ratones tratados con los antibióticos mostraron una glucemia menos elevada en ayunas. Tanto los niveles plasmáticos de LPS como la expresión de nivel de factor de necrosis tumoral yeyunal fueron significativamente más bajos en los ratones tratados con antibióticos que en los ratones del grupo control, lo que sugiere que la modulación de la microbiota intestinal a través de los antibióticos disminuye el estado inflamatorio en ratones ob/ob. (31)

Sin embargo el tratamiento con antibióticos como terapia moduladora de la microbiota intestinal es cuestionable ya que reduce significativamente el número de

Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp. Y bacteroides-Prevotella spp en ratones ob/ob. Por otro lado, hay evidencia de que a largo plazo, la terapia antibiótica crónica de baja dosis se asocia a un aumento de peso corporal.(29)

4.3.6 El papel del ácido indol propiónico y su papel en la prevención de Diabetes Mellitus tipo 2.

El ácido indolepropiónico sérico (IPA), es un producto microbiano específico del triptófano de la dieta. Se absorbe del intestino a la sangre y ejerce un efecto antioxidante y antiinflamatorio y probablemente mejora el metabolismo de la glucosa. Este ácido se asoció con una menor probabilidad de desarrollar DM2.

En un ECA llevado a cabo en Finlandia en 552 individuos, se mostró una relación entre IPA y la incidencia de DM2. Una mayor IPA se asoció a una menor inflamación de bajo grado y a una mayor ingesta de fibra dietética. Por lo que IPA puede considerarse un biomarcador de la DM2.(34)

En la Tabla 1 se muestra los principales mecanismos por los cuales un cambio en la microbiota puede aumentar el riesgo de DM 2.

Tabla 1. Mayoría de los sucesos encontrados en pacientes con DM 2.

Sabatino A et al. (29)

Reducción de butirato-Reducción de bacterias (Roseburia intestinalis y Faecalibacterium prausnitzii)
Moderada disbiosis
Entorno proinflamatorio con expresión aumentada de genes microbianos implicados en el estrés oxidativo
Reducción de la expresión de los genes envueltos en la síntesis de vitaminas.
Aumento de la concentración de LPS en plasma
Aumento de la permeabilidad intestinal

LPS → Lipopolisacáridos

4.4 Modulación de la Microbiota Intestinal: dieta, probióticos y prebióticos.

Como se ha mostrado, algunas bacterias pueden causar enfermedades, mientras que otras desempeñan un papel beneficioso para el mantenimiento de la salud humana. Múltiples estudios hacen hincapié en el consumo de prebióticos y probióticos en nuestra dieta, para favorecer la proliferación de las bacterias que tienen un efecto positivo en nuestra salud.

4.4.1 El papel de los probióticos en la microbiota intestinal.

La Organización Mundial de la Salud define Probiótico como: “*Microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del consumidor*”. (16)

Los probióticos tienen que contar con una serie de características de seguridad, funcionalidad y tecnológicas, para poder utilizarse.(15)

En cuanto a la seguridad, se requiere que:

- ✓ Las cepas para uso humano sean preferentemente de origen humano.
- ✓ Sean aislados de humanos sanos.
- ✓ No sean patógenos ni tóxicos.
- ✓ No lleven genes transmisibles de resistencia a antibióticos.

En cuanto a la funcionalidad, se requiere que:

- ✓ El probiótico sobreviva a las condiciones del ambiente gastrointestinal.
- ✓ Sea adherente a las superficies intestinales.
- ✓ Inmunoestimulación pero sin efecto proinflamatorio
- ✓ Tenga propiedades antimutagénicas y anticarcinogénicas.

En cuanto a los aspectos tecnológicos:

- ✓ Debería contener un número adecuado de cepas viables que conduzcan al efecto beneficioso demostrado.
- ✓ Ser resistentes a fagos.
- ✓ Tener viabilidad durante el procesado.
- ✓ Basarse en evidencia científica (ECAS en humanos)
- ✓ Nomenclatura específica: la cepa probiótica se identificará por su género, especie, y una designación alfa numérica.

Los géneros bacterianos más utilizados como probióticos son los Lactobacilos (acidophilus, brevis, casei, fermentum, gasseri, johnsonii, paracasei, plantarum, dlebrueckii, rhamnosus, reuteri, y salivarius) y las Bifidobacterias (adolescentis, animalis, bifidum, breve, longum), ya que estos cuentan con una seguridad en su consumo porque son los más estudiados a lo largo de la historia.(35)

Entre los beneficios de la ingesta de probióticos se observa(36) :

Alivio de la intolerancia a la lactosa, mejora del sistema inmune, su consumo mejora significativamente la actividad fagocítica de los granulocitos, disminuye enzimas

mutagénicas., restablecimiento de la microbiota normal tras una gastroenteritis aguda, y disminución del riesgo de algunas enfermedades: entre ellas la DM2. En cuanto a su efecto hipocolesterolémico existe controversia por los resultados obtenidos en estudios recientes, por lo que se debe investigar más su actuación.

Hay que tener en cuenta que en los estudios llevados a cabo no se ha podido diferenciar entre la matriz de alimentación y el contenido de probióticos además de no poder definir la cepa, composición y estabilidad; por esto no se recomienda su uso como único tratamiento.

4.4.1.1 Probióticos y su relación con la Diabetes Mellitus Tipo 2.

En relación a este último efecto, varios son los estudios que muestran la relación entre los probióticos y la DM2. En su revisión Youn Yoo J et al (37) hace referencia a un estudio que demostró que ciertos probióticos podían atenuar la inflamación del tejido adiposo y varias características de la DM2. En su ECA utilizaron un suplemento oral, durante 8 semanas, que comprendía siete viales con cepas liofilizadas: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* y *Streptococcus thermophilus*. Los resultados mostraron que el consumo de multiprobióticos condujo a una reducción significativa en la glucosa plasmática en ayunas en comparación con el grupo placebo.

Según un meta-análisis de 12 ensayos controlados aleatorizados, la suplementación con probióticos a pacientes con DM2 disminuyó significativamente el nivel de glucosa y alivió la resistencia a la insulina, lo que mejoró el pronóstico clínico de la DM2.(38)

En otro estudio (37) se demostró que la ingesta de probióticos en la dieta retrasó significativamente la aparición de intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, hiperinsulinemia y dislipemia del estrés oxidativo en las tasas diabéticas inducidas por la fructosa.

He et al. (39) en su revisión mostraron que los tres mecanismos principales por los que los probióticos desempeñan un papel importante en la microbiota intestinal en relación con la DM2. El *primer mecanismo* es aumentar los AGCC derivados de bacterias, lo que activa el GRP-43 en las células L y desencadena la secreción de GLP-1 y GLP-2. Estas hormonas tienen múltiples acciones metabólicas, entre ellas aumentar la secreción de insulina; el *segundo mecanismo* es aumentar la actividad

de las enzimas BSH, las cuales disminuyen el aumento de peso corporal y los niveles plasmáticos de colesterol. El *tercer mecanismo* es la acción antiinflamatoria que producen, ya que aumentan la producción de citocinas antiinflamatorias IL10 (interleucina 10) y TGFβ (receptor del factor de crecimiento transformante Beta) y disminuyen las de carácter proinflamatorio IL8, TNFα y IFNγ mejorando así la esteatosis, la intolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina. (19) Fig. (5)

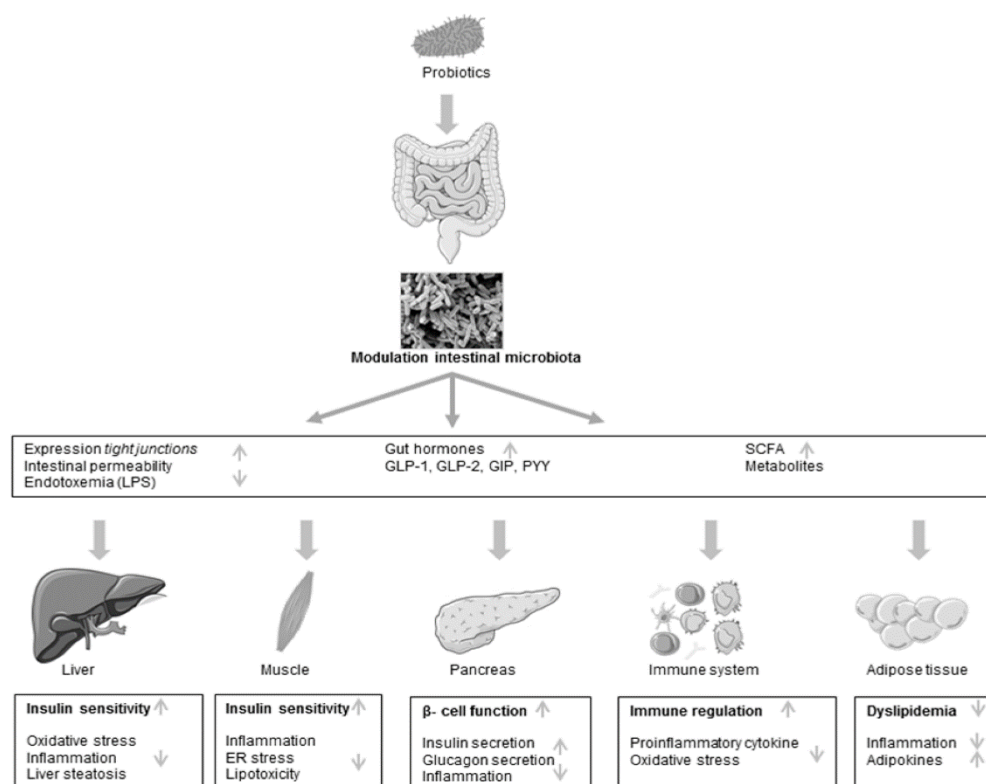
Tabla 2. Características de algunos estudios con probióticos en pacientes con DM2

Referencia Bibliográfica	Tamaño Muestra	Probióticos	Fuente del probiótico	Dosis (cfu/g)	Duración (semanas)	Resultados
Ejtahed et al 2012	30/30	L.acidophilus La5 Bifidobacterium lactis Bb12	300g probiotico o yogurt convencional	7.23 x 10 ⁶ 6.04x 10 ⁶	6 semanas	FBG disminuida y HbA1c disminuida
Asemi et al 2013	27/27	L. Acidophilus, L. casei, L. Bulgaricus, B. Breve, B. Longunt, Streptococcus thermophilus	Capsulas	2x10 ⁹ 7x10 ⁹ 1,5x10 ⁹ 0,2x10 ⁹ 20x10 ⁹ 7x10 ⁹ 1,5x10 ⁹ +100mg FOS	8 semanas	Prevención de FBG, Aumento de HOMA-IR Aumento de GSH
Ivey et al 2014	Yogurt 40/37 Milk 39/40	L. acidophilus La5 B. animalis Subespecie lactis Bb12	Yogurt + capsula Leche + capsula	3,0x10 ⁹	6 semanas	Yogurt vs leche HOMA-IR aumenta GS aumenta HbA1 se mantiene igual Cápsulas vs placebo Disminuye FBG, resto parámetros glucosa se mantienen
Tonucci et al 2017	25/25	L. acidophilus La5, B. animalis subespecie lactis BB12	120g/d probioto leche de cabra vs leche de cabra fermentada	10 ⁹ /10 ⁹	6 semanas	Disminuye resistencia a insulina y HbA1c

FBG: Glucosa en sangre en ayunas; HbA1: hemoglobina glicosilada, FOS: Fructoligosacáridos, HOMA-IR: Evaluación del modelo homeostático, GSH: Glutation. **Tabla adaptada de Crommen et al (19)**

En la Tabla 2 (19) se muestran los resultados de varios estudios que muestran el efecto de la suplementación probiótica en ensayos clínicos en pacientes con DM2. En varios, se ha demostrado que la suplementación con probióticos reduce la resistencia a la insulina, la glucemia en ayunas y el nivel de HbA1c.

Fig.5 Crommen S et al. (19). **Vista esquemática del mecanismo postulado de la acción probiótica en la DM2**



LPS, lipopolisacáridos; GLP, péptido similar al glucagón; GIP, polipéptido inhibidor gástrico; PYY, péptido YY; SCFA, ácido graso de cadena corta; ER, retículo endoplasmático.

4.4.2 El papel de los probióticos en la microbiota intestinal.

En los últimos 30 años los probióticos han generado un gran interés entre los investigadores de distintas áreas. A lo largo de este tiempo han ido surgiendo diferentes definiciones, llegando al concepto actual que da la Food and Agriculture Organization (FAO) de Naciones Unidas: *“Ingredientes alimentarios que al ser fermentados selectivamente producen cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal confiriendo beneficios en la salud del individuo”*.(40)

Para que un alimento pueda ser considerado como probiótico debe cumplir una serie de requisitos tales como: (40)

No ser hidrolizado o absorbido en el tracto gastrointestinal superior (esófago, estómago, y duodeno), y por tanto se resistente a la acidez gástrica, a la hidrólisis por enzimas digestivas y no absorberse en el intestino delgado, ser fermentado

selectivamente por bacterias beneficiosas de la microbiota intestinal y; ser capaz de inducir efectos fisiológicos beneficiosos para la salud.

Los prebióticos más comúnmente utilizados en la modulación de la microbiota intestinal son: Inulinas, fructooligosacáridos, varios tipos de galactooligosacáridos y almidones resistentes. (36)

Entre los beneficios del consumo de prebióticos destacan:(40)

- ✓ Estimulan el crecimiento de bacterias fermentativas (bifidobacterias y lactobacilos) con efectos beneficiosos.
- ✓ Generan AGCC que producen un descenso de pH, controlando el desarrollo de ciertas comunidades que pueden generar efectos perjudiciales.
- ✓ Actúan sobre determinadas funciones intestinales reduciendo el tiempo de tránsito intestinal, al producir el aumento del bolo fecal y el número de deposiciones.
- ✓ Existen datos que apoyan el hecho de que podrían reducir el riesgo de padecer ciertas enfermedades intestinales (Síndrome del intestino irritable y de enfermedades inflamatorias intestinales).
- ✓ Podrían también tener un efecto protector frente a infecciones intestinales.
- ✓ También los estudios sugieren que podrían ejercer un efecto protector frente a la diarrea del viajero o la diarrea post tratamiento antibiótico.
- ✓ Se ha estudiado ampliamente su capacidad inmunomoduladora.
- ✓ Podría disminuir el desarrollo de enfermedades alérgicas al favorecer el crecimiento de los microorganismos.
- ✓ Favorece la absorción de minerales como el calcio, magnesio y zinc. Los estudios en humanos in vivo confirmaron el efecto positivo de la inulina y la oligofructosa sobre la absorción de calcio en dieta, pero no de hierro, magnesio o zinc.(36)

4.4.2.1 Prebióticos y su relación con la Diabetes Mellitus Tipo 2.

Según los datos obtenidos en varios estudios, los efectos de los prebióticos se han confirmado parcialmente en humanos. Por un lado hay estudios que muestran que los fructanos de tipo inulina aumentan *Faecalibacterium prausnitzii* en voluntarios

sanos, bacteria que modula la inflamación y la diabetes en individuos obesos.(41) En estudios in vitro se ha observado que los fructanos de tipo inulina son fermentados por bacterias que colonizan el intestino grueso y además como resultado de ésta se ha confirmado que se produce carboxílico láctico y ácidos de cadena corta. Además, en estudios en humanos in vivo se demostró que esta fermentación conduce a la estimulación selectiva del crecimiento de Bifidobacterias. (36)

Otros estudios muestran los prebióticos modifican la microbiota intestinal produciendo una disminución de Firmicutes y aumento de Bacteroidetes alterando así los niveles de péptidos intestinales, disminuyendo la inflamación sistémica y mejorando la tolerancia a la glucosa.(42)

Otros de los datos relevantes son que se ha demostrado que el consumo de 5 a 20g/día de fibra soluble modifica la composición de la microbiota intestinal y aumenta los niveles plasmáticos de GLP. Lo cual se ha asociado a efectos beneficiosos como disminución de la glucemia postprandial.(32) (Fig.6)

En definitiva los prebióticos y los probióticos se consideran suplementos alternativos contra los trastornos metabólicos, ya que se piensa que la forma de actuar está basada en gran parte en la modulación de la composición y función de la microbiota intestinal. Por ello, la combinación de prebióticos y probióticos que crea *simbióticos*, aún resulta más beneficiosa para la microbiota intestinal, que la ingesta de probióticos o prebióticos solo. (42)

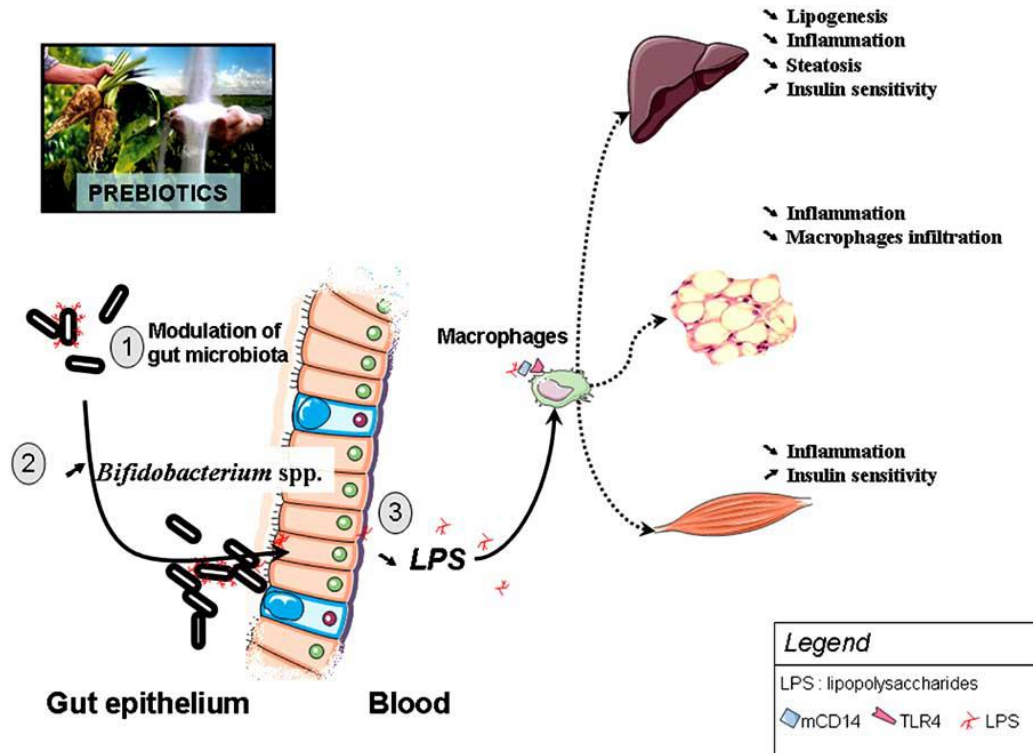


Fig.6 Cani P. et al (27) Modificación de la microbiota intestinal a través de los prebióticos. Cambiar la microbiota intestinal por medio de los prebióticos protege contra la endotoxemia metabólica inducida por la dieta alta en grasas y el desarrollo de trastornos metabólicos. El tratamiento prebiótico aumenta las *Bifidobacterium*-spp., Disminuye los niveles plasmáticos de LPS y mejora la sensibilidad a la insulina, esteatosis e inflamación de grado bajo normalizada (disminución de la endotoxemia, plasma y citoquinas proinflamatorias del tejido adiposo).

4.4.3 Los probióticos y prebióticos en la dieta:

La dieta ha sido considerada como un potente modulador de la composición de la microbiota intestinal. Aunque estos cambios se producen en un intervalo de tiempo corto, a los 3-4 días de modificar la dieta, estos son reversibles fácilmente sino se continúa con los hábitos dietéticos adquiridos. Pero el papel que desempeña la dieta como modulador de la microbiota intestinal, puede ser positivo o negativo.

Como parte negativa, numerosos estudios han demostrado que existe una relación entre dieta alta en grasa, obesidad, diabetes tipo 2 y LPS. (41) Las dietas altas en grasas tienen la capacidad de aumentar el LPS en el intestino y consiguientemente facilitan el desarrollo de endotoxemia metabólica, cuyo efecto es, entre otros, el desarrollo de la insulinoresistencia (proceso explicado anteriormente). (43) (32)

Por otro lado, las investigaciones indican, positivamente, que por medio de la dieta se puede lograr una modulación adecuada de la microbiota intestinal. Por ejemplo, varios estudios sugieren que una dieta enriquecida en carbohidratos específicos no digeribles conduce a una mayor producción intestinal de AGCC y de ese modo disminuye el aumento de peso, el desarrollo de masa grasa y el riesgo de desarrollar diabetes. Estos carbohidratos no digeribles son los que se consideran *prebióticos*, y se encuentran como componentes naturales de muchos alimentos. Estos (Inulina y Oligofruktosa) se encuentran en cantidades significativas en algunas frutas y verduras: trigo, cebolla, plátano, ajo, puerros, etc. Además, la inulina y oligofruktosa de la raíz de la achicoria están oficialmente reconocidos como ingredientes alimentarios naturales en la mayoría de los países europeos. Por otro lado, los fructanos sintéticos, tipo inulina, están clasificados, también en Europa, como nuevo alimento y se utilizan como sustitutos del azúcar o como sustituto de la grasa. Se emplean entre otras cosas para dar textura a postres, galletas, productos lácteos fermentados.(36) Tabla 3.

Tabla 3. Alimentos prebióticos y cantidad de fibra soluble. (Elaboración propia)

Alimento	Tipo de fibra
Ajo	Inulina 9-16%
Cebolla	Fructoligosacáridos + Inulina 2-6%
Plátano	Fructoligosacáridos
Puerros	Inulina 3-10%
Alcachofas	Inulina 3-10%
Espárragos	Inulina 2-3%
Achicoria	Fructoligosacáridos +Inulina 10-15%

Son varios los estudios que indagan sobre estos. Un estudio de China investiga sobre la relación entre la obesidad, el consumo de alimentos prebióticos como el Ñame chino y el melón chino amargo y su influencia en la microbiota intestinal.(44)

En cuanto a los efectos de los probióticos en la dieta, la dosis efectiva mínima que afecta a nivel intestinal y que proporciona efectos beneficiosos sobre la salud humana es 10^6 - 10^9 células microbianas vivas/día, esta dosis depende de la cepa en particular, del tipo de alimento y de que llegue viva al intestino. Ya que ésta es su principal dificultad, que las cepas lleguen viables al colon.(35) Para ello un factor importante es el pH del alimento, este es, un factor significativo para determinar la

supervivencia del probiótico incorporado, y está es una de las razones por las que, por ejemplo, los quesos blandos parecen tener mayor ventaja sobre el yogur como sistemas de liberación para los probióticos viables al tracto gastrointestinal.

Los probióticos son consumidos en la dieta mayoritariamente como productos lácteos fermentados como el yogur, suero de leche, kéfir o el queso, o verduras fermentadas como el chucrut, Kimbche de col, jengibre y pepinillos en escabeche; y gracias a la tecnología de los alimentos se están incorporando microorganismos a productos como: zumos, barras nutritivas, chocolate o galletas.(42)

Los lácteos fermentados y las verduras fermentadas tienen bacterias probióticas similares que contienen *L. acidophilus*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus* y *L. plantarum* entre, otras especies.(42)

4.4.3.1 Patrón dietético y microbiota en relación al riesgo de Diabetes Mellitus Tipo 2.

Candela M et al.(45) realizó un ensayo sobre el efecto de la dieta macrobiótica rica en fibra, Ma-Pi 2 (enriquecida en hidratos complejos, legumbres, productos fermentados, sal marina, té verde y excluye la grasa y la proteína de origen animal y se agrega azúcares) en comparación con una dieta control basada en las directrices dietéticas recomendadas por las sociedades profesionales. Cincuenta y seis pacientes con sobrepeso y DM II fueron asignados al azar a la dieta Ma-Pi o a la dieta convencional, durante 21 días. Los resultados mostraron que la dieta Ma-Pi, fue más efectiva en la reducción de glucemia en ayunas, Hb glicosilada, colesterol sérico en comparación con la dieta convencional.

Por ello, se recomienda incluir en la dieta tres raciones de productos lácteos al día (que son la principal fuente de probióticos en la dieta de EEUU y Europeos), y una ingesta de 25 a 38g/día de fibra soluble e insoluble (que es la principal fuente de prebióticos en la dieta).(42)

5. Discusión

Los resultados de los diferentes estudios analizados coinciden en que existe una relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de la DM2. Además también muestran el efecto de cómo la modulación de la microbiota intestinal, a través de la dieta o la ingesta de prebióticos y probióticos, produce una mejora de la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa, en pacientes prediabéticos y diabéticos. Evidenciándose una diferencia entre la microbiota de los individuos sanos y los

individuos con DM2. Este desequilibrio de la microbiota intestinal conlleva a una disminución de la producción de AGCC (butirato), aumento de la inflamación sistémica crónica, disminución de IPA, etc. Lo que conduce a la resistencia a la insulina, e influye negativamente en el metabolismo de la glucosa. Hasta el momento, para poder diagnosticar enfermedades como el síndrome metabólico o la DM2 los profesionales de la salud emplean biomarcadores como el Índice de Masa Corporal (IMC), o los niveles de glucosa en sangre (HbA1c). Pero ahora podría considerarse la opción de otros biomarcadores que muestran una relación con la aparición de la DM2. De modo que surge así la idea de contemplar la propia microbiota intestinal, como un nuevo tipo de biomarcador. Además de ésta podrían surgir como biomarcadores relacionados con la DM2 y la resistencia a la insulina alteraciones en los biomarcadores inflamatorios como: TNF α , citosinas IL-6, y IL8 y por otro lado en la concentración de ácidos como IPA, entre otros. Esto nos conduce a que detectando alteraciones en estos biomarcadores, se podrían obtener datos que ayudasen a prevenir la posibilidad de desarrollar DM2. Pero debemos tener en cuenta que no todos los cambios en estas moléculas o en la composición de la microbiota en pacientes que padecen enfermedades metabólicas, pueden considerarse biomarcadores exclusivos de esta patología. Ya que la alteración puede originarse, a veces, por otra causa. Teniendo en cuenta esto, *la detección de estas alteraciones microbianas y de los biomarcadores podría considerarse para detectar de un modo temprano* el desarrollo de la resistencia a la insulina, precursor de la DM2.

De este modo, se interpreta según los resultados de los estudios analizados, que una vez detectadas dichas alteraciones de la microbiota cabe la posibilidad de *desarrollar una nueva estrategia terapéutica para evitar el desarrollo de la DM2*. Dicha estrategia se basaría en la modificación de la microbiota intestinal. Favoreciendo el crecimiento intestinal de bacterias beneficiosas y provocando así un efecto positivo sobre los biomarcadores mencionados. Para ello se podrían emplear suplementos de prebióticos y probióticos, además de la dieta.

En la mayoría de los estudios sobre probióticos se emplearon suplementos probióticos, mientras que un número más reducido empleó productos lácteos fermentados para la modificación de la microbiota. Pero en ambas intervenciones se obtuvieron mejoras en la tolerancia a la glucosa. Varios estudios apuntan a utilizar suplementos o alimentos con múltiples cepas de microorganismos. En general, son dos los componentes principales de los probióticos: los *Lactobacillus* y las

Bifidobacterias. Dentro de las subespecies de *Lactobacillus* los más utilizados (porque son los más estudiados) son: *L. acidophilus* La5, *L. casei*, *L. bulgaricus*. Mientras que en el caso de las Bifidobacterias se observa *B. Bifidum*, *B. Lactis*, *Bb12*. La dosis de Cfu/g depende del grupo de población al que se administra, en adultos en la mayoría de los estudios suelen estar entre 10^6 y 10^9 , durante aproximadamente 8 -12 semanas (tiempo medio en la mayoría de los estudios analizados). Y teniendo en cuenta que los efectos no son duraderos si se vuelve a los hábitos iniciales y se deja de consumir probióticos. (46)

En general se recomienda a toda la población una ingesta habitual de alimentos con prebióticos y probióticos, y no sólo en individuos con predisposición a desarrollar una determinada patología; Para mantener así el equilibrio de las bacterias intestinales. En la tabla 4 se muestran las principales pautas dietéticas que recomiendo para asegurar una ingesta de prebióticos y probióticos.

Tabla 4. Alimentos con prebióticos y probióticos. (Elaboración propia)

<p style="text-align: center;">Prebióticos Asegurar una ingesta de fibra entre 20-35 g/día</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diariamente 2- 3 raciones de verdura. (Ej: ajo, apio, cebolla). - Diariamente 2 - 3 raciones de fruta. Mejor enteras. - Diariamente 6 raciones de cereales integrales en forma de pan, cereales de desayuno, arroz, pasta... - Semanalmente 2-4 raciones de legumbres.
<p style="text-align: center;">Probióticos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ingesta diaria de 3-4 raciones de productos lácteos fermentados en forma de yogur, queso, leche, kéfir, sin pasteurizar. - Incluir semanalmente 1-2 raciones de chucrut, pepinillos encurtidos, miso entre otros.

Además de estos alimentos se recomienda seguir una dieta saludable, es decir, una dieta que disminuya el riesgo de padecer determinadas patologías. (47) Un ejemplo de dieta saludable en nuestro país es la dieta Mediterránea. Esta dieta ha demostrado beneficios seguros sobre un menor riesgo de desarrollar DM2. (47) (Tabla 5).

Tabla 5. Recomendaciones dieta mediterránea. (Elaboración propia. A estas recomendaciones hay que añadirles las mencionadas en la Tabla 4.)

- Ingesta semanal de 4 raciones de pescado.
- Consumo de 2-3 huevos a la semana.
- Consumo de 2-3 raciones de carne blanca y una ración de carne roja semanalmente
- Consumo diario de frutos secos. (3 – 4 nueces/día)
- Consumo diario de aceite de oliva virgen.
- Limitar el consumo de productos procesados.

Entre los alimentos con propiedades probióticas, los productos lácteos fermentados son los que más éxito presentan entre la población. Aquí encontramos varias opciones, destacando en primer lugar el **yogur**, porque es considerado un alimento saludable, y consumido habitualmente por la mayoría de la población. La principal característica del yogur tradicional es su contenido en bacterias *S. thermophilus* y *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*, que tienen efectos beneficiosos en el mantenimiento de la salud. Esto es debido a su contenido en lactasa, en péptidos bioactivos liberados a partir de las proteínas lácteas, la producción de exopolisacáridos solubles o de compuestos antimicrobianos y también los efectos relacionados a restos de paredes celulares provenientes de células que no resisten las barreras gastrointestinales pero aún así tienen propiedades inmunomodulatorias. Todas estas propiedades están condicionadas a la capacidad de las bacterias de sobrevivir a la digestión gastrointestinal y llegar viables al intestino. (48) El queso es el segundo producto lácteo alimentario que sirve como vehículo de bacterias probióticas, más vendido. El agregado de estos cultivos a variedades frescas, blandas o semiblandas

de quesos es una alternativa alentadora a algunos problemas de escasa viabilidad en leches fermentadas, debido principalmente a la acidez láctica. (48)

Cabe destacar pues, que es ésta una de las *principales limitaciones* que encontramos para poder establecer como estrategia terapéutica la modulación beneficiosa de la microbiota por medio de prebióticos y probióticos. Esto es la dificultad que existe para determinar exactamente la viabilidad de las cepas que llegan al intestino. Así como determinar el número exacto que se necesita consumir, para que sean beneficiosos para la prevención de la DM2. Ya que los datos que tenemos todavía no son concluyentes y se necesitan más estudios con tamaños de muestra de la población representativos y con duración a largo plazo, en los que se obtengan datos concluyentes. Esto presenta un desafío interesante para próximos estudios.

6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

Tras esta revisión surgen nuevas hipótesis para futuros proyectos de investigación.

Entre las múltiples **hipótesis** que surgen se encuentran:

- ¿Es posible modificar la microbiota intestinal mediante la ingesta de lácteos fermentados en individuos con DM2?
- ¿Son suficientes 4 raciones de lácteos diarios para lograr una modulación beneficiosa para la prevención de la DM2?

Objetivos: Como se ha expuesto en esta revisión bibliográfica los lácteos fermentados representan uno de los grupos alimentarios con mayor capacidad probiótica. Esto les confiere un puesto importante a la hora de interferir en la manipulación de la microbiota intestinal. Dado que los estudios no son concluyentes al respecto, el **objetivo principal** del futuro trabajo sería averiguar si es posible modificar la microbiota intestinal en individuos con DM2, mediante la ingesta de lácteos fermentados y como **objetivo secundario** determinar el número de raciones necesarias para lograr una modulación beneficiosa en la prevención de la DM2.

Diseño: Se llevará a cabo un ensayo clínico aleatorio simple ciego, en el Hospital Universitario de A Coruña. Calculando el tamaño muestral por muestreo por conglomerados.

Intervención: Se reclutarán 150 adultos entre 18-85 años, diagnosticados de DM2 mediante HbA1. Se excluirán los individuos que ingieran más de dos raciones/día de lácteos. Durante 12 semanas, además de su dieta habitual en el grupo experimental se asegurará una ingesta de 4 lácteos diarios mientras que el grupo control seguirá con su dieta habitual. Se tomarán muestras de heces y de sangre al

inicio del estudio y cada semana para ir valorando los cambios que surjan tanto en la composición fecal como en la HbA1.

7. Conclusiones

En conclusión, es un hecho que la alteración de la microbiota intestinal está relacionada con el desarrollo de enfermedades metabólicas, entre ellas, la DM2.

Por lo que, aunque la evidencia es limitada y se necesita continuar investigando en este campo, los resultados obtenidos hasta el momento resultan esperanzadores.

Debido a ello, además de las opciones de tratamiento habituales para la DM2, cabe la posibilidad de tratar y prevenir esta enfermedad mediante la restauración y conservación de la composición de la microbiota intestinal. Para ello, el uso de probióticos, prebióticos y medidas dietéticas, junto con cambios en el estilo de vida, parecen constituir una medida recomendable para la modificación de la composición de la microbiota. Por eso se sugiere que se debe continuar investigando en este tema, para poder contemplarla como una medida terapéutica viable para la prevención y tratamiento de la DM2.

8. Bibliografía

1. Alvin C. Powers. Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología. En: S.A. de C.V. Harrison Principios de Medicina Interna. 19ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana.2016: 2399-2406.
2. Comité de la 8va edición de Diabetes Atlas. Diabetes Atlas. 2017;8:1-148
Disponible en:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf;jsessionid=D63B4E139E018F9CCF4C47CAB325C292?sequence=1>
3. OMS. Informe Mundial sobre diabetes Catalogación por la Biblioteca de la OMS; 2016. Disponible en:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf;jsessionid=D63B4E139E018F9CCF4C47CAB325C292?sequence=1>
4. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia. 2012;55(1):88-93. Disponible en:
<https://doi.org/10.1007/s00125-011-2336-9>
5. Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, Lopez-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). Av en Diabetol. 2013;29(6):182-9. Disponible en:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1134323013000975>
6. Picón MJ, Tinahones FJ. Factores genéticos frente a factores ambientales en el desarrollo de la diabetes tipo 2. Av en Diabetol.2010;26(4):268-9. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1134323010640136>
7. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Rev Gastroenterol Mex. 2013;78(4):240-8. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.04.004>
8. Robles-Alonso V, Guarner F. Progreso en el conocimiento de la microbiota intestinal humana. Nutr Hosp. 2013;28(3):553-7.
9. Del Coco VF. Los microorganismos desde una perspectiva de los beneficios para la salud. Rev Argent Microbiol. 2015;47(3):171-3. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ram.2015.08.001>

10. Devaraj S, Hemarajata P, Versalovic J. La microbiota intestinal humana y el metabolismo corporal : Implicaciones con la obesidad y la diabetes. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2013;47(1):421-34. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-29572013000200019&script=sci_arttext%5Cnhttp://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v47n2/v47n2a19.pdf
11. Kawior I, Katz M, Cappelletti A, Ackermann M, Álvarez M, Anger V, et al. Microbiota Intestinal-Huésped: ¿Nexo Salud–Enfermedad? Host-Gut Microbiota: Health-Disease Nexus? *Actual en Nutr.* 2014;15(2):24-32.
12. Valero Y, Colina J, Herrera H. La microbiota intestinal y su rol en la diabetes . *Intestinal microbiota and its role in diabetes. An Venez Nutr* 2015;2030(4):132-144.
13. He C, Shan Y, Song W. Targeting gut microbiota as a possible therapy for diabetes. *Nutr Res.* 2015;35(5):361-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2015.03.002>
14. Gotteland M. El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y la diabetes tipo 2. *Rev. chil. endocrinal.* 2013;6(4).
15. Rondon L, Zavala M A., Salvatierra Hidalgo A, Meneses Barrios RT, Heredia Rodriguez. Probióticos : generalidades. *Arch Venez Pueri Pediatr.* 2015;78(1):123-8.
16. Suárez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp.* 2013;28:38-41. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112013000700009&script=sci_arttext&lng=en
17. Peterson CT, Sharma V, Elmén L. Immune homeostasis , dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol.* 2014;363-77.
18. Torracchi Carrasco AM, Radax JF, Arcos M, Ochoa Zamora SP, Palacios Quezada MV, Mora Verdugo MA, et al. Revisión Bibliográfica: El Microbioma Humano. *Rev Médica Hosp del José Carrasco Arteaga.* 2017;9(3):275-9. Disponible en: <http://revistamedicahjca.med.ec/ojs/index.php/RevHJCA/article/view/384/356>
19. Crommen S, Simon MC. Microbial Regulation of Glucose Metabolism and Insulin Resistance. *Genes.* 2018;9(10):16-22.
20. Larsen N, Vogensen FK, Berg FWJ ,Van D, Nielsen DS, Sofie A, et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *Plos one.* 2010;5(2).
21. Han J, Lin H. Intestinal microbiota and type 2 diabetes : from mechanism

- insights to therapeutic perspective. *WJG*. 2014;20(47):17737-45.
22. Blandino G, Inturri R, Lazzara F, Di Rosa M, Malaguarnera L. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2016;42(5):303-15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.04.004>
 23. Muñoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinhajones FJ. Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol y Nutr*. 2016;63(10):560-8.
 24. Carvalho BM, Abdalla Saad JM. Influence of Gut Microbiota on Subclinical Inflammation and Insulin Resistance. *Mediators Inflamm*. 2013;2013.
 25. Geraldo Gomesa JM, Assis Costa J, Gonçalves Alfenas RC. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *metabolism*. 2016;68:133-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.009>
 26. Olden C V, Groen AK, Nieuwdorp M. Role of Intestinal Microbiome in Lipid and Glucose Metabolism in Diabetes Mellitus. *Clin Ther*. 2015;37(6):1172-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.03.008>
 27. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*. 2007;56:1761-72.
 28. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, Diabetes, and Gut Microbiota. *Diabetes care*. 2010;33(10).
 29. Sabatino A, Regolisti G, Cosola C, Gesualdo L, Fiaccadori E. Intestinal Microbiota in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep*. 2017; 17(16).
 30. Delzenne NM, Cani PD, Everard A, Neyrinck AM, Bindels LB. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015;58:2206-17.
 31. Udayappan SD, Hartstra AV, Dallinga-Thie GM, Nieuwdorp M. Intestinal microbiota and faecal transplantation as treatment modality for insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Immunol*. 2014;24 (9).
 32. Cani PD, Osto M, Geurts L, Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Landes Bioscience*. 2012:279-88.
 33. Linares DM, Ross P, Stanton C. Beneficial Microbes : The pharmacy in the gut. *Bioengineered*. 2016;7(1):11-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/21655979.2015.1126015>
 34. Tuomainen M, Lindström J, Lehtonen M, Auriola S, Pihlajamäki J, Peltonen M, et al. Associations of serum indolepropionic acid, a gut microbiota metabolite,

- with type 2 diabetes and low-grade inflammation in high-risk individuals.
Nutrition and Diabetes. 2018; 8:35
35. Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics : are they functional foods ?. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1682-7.
 36. Yoo JY, Kim SS. Probiotics and Prebiotics : Present Status and Future.
Nutrients 2016; 8 (173)
 37. Hu Y meng, Zhou F, Yuan Y, Xu Y cheng. Efectos del suplemento de probióticos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: metaanálisis de ensayos aleatorizados. *Med Clin.* 2017;148(8):362-70. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.036>
 38. He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome : the role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci.* 2017;1(14).
 39. Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, Calvo MA, Cirici M, Leis R et al. Prebióticos; concepto, propiedades y efectos beneficiosos. *Nutr Hosp.* 2015;31(1):99-118.
 40. Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol Ther.* 2011;130(2):202-12. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.012>
 41. Barengolts E. Gut Microbiota, prebiotics, probiotics and synbiotics in management of obesity. *Endocr Pract.*2016;22(10):1224-35.
 42. Cani PD, Delzenne NM. The Role of the Gut Microbiota in Energy Metabolism and Metabolic Disease. *Current Pharmaceutical Design.* 2009;15:46-58.
 43. Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, Dallinga-Thie GM, Zoetendal EG, De Vos WM et al. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2012; 14: 112–120.
 44. Bekkering P, Jafri I, Overveld FJ Van, Rijkers GT. The intricate association between gut microbiota and development of Type 1 , Type 2 and Type 3 diabetes. *Expert Rev. Clin. Immunol* 2013;9 (11):1031-41.
 45. Candela M, Biagi E, Soverini M, Consolandi C, Quercia S, Severgnini M, et al. Modulation of gut microbiota dysbioses in type 2 diabetic patients by macrobiotic Ma-Pi diet. 2018;80-93.
 46. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos. World Gastroenterology Organisation. 2011:1-29.
 47. Rodríguez Roca CG, Lopez Abuin JM. La dieta mediterránea: una forma de nutrición saludable. *SEMERGEN.* 2003;29(6):301-7

48. Vinderola G. Bacterias Próbóticas en los productos lácteos fermentados.
Anales Acad. Nac. de Cs. Ex., Fís. y Nat.. 2014 (66): 5-21